



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

RoActemra (tocilizumab)

we wskazaniu:

twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.39.2019

Data ukończenia: 24 maja 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno chemiczna
BSR / BHPR	Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści w Reumatologii (ang. <i>The British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRS	zespoł uwalniania cytokin
CYC	Cyklofosfamid
DL_{co} / DLCO	zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease modifying antirheumatic drugs</i>)
dSSc	Twardzina układowa uogólniona (ang. <i>diffuse systemic sclerosis</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EDF	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. <i>European Dermatology Forum</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i>)
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (ang. <i>European League Against Rheumatism</i>)
EUSTAR	Europejska Grupa ds. Badań Klinicznych i Naukowych Twardziny Układowej (ang. <i>European Scleroderma Trial and Research</i>)
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FESCA	Federacja Europejskich Stowarzyszeń dot. Twardziny Układowej (ang. <i>Federation of European Scleroderma Associations aisbl</i>)
FVC	Wskaźnik natężenia pojemności życiowej (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GIN	ang. <i>Guidelines International Network</i>
HAQ-DI	ang. <i>The Health assessment questionnaire disability index</i>
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MMF	mykofenolan mofetylu
mRss	Zmodyfikowana skala wg Rodnana (ang. <i>modified Rodnan Skin Score</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby
n	liczba zdarzeń
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i>)
NLPZ	Niesterydowe lekami przeciwzapalne
NYHA	skala klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca. (ang. <i>New York Heart Association</i>)

OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RTX	Rytuksymab
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SD	Odchylenie standardowe
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMR	standaryzowany wskaźnik śmiertelności
SSc	Twardzina układowa (ang. <i>systemic sclerosis</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.)
TNF	czynnik martwicy nowotworu
uMIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1 Problem zdrowotny.....	10
4.2 Technologia wnioskowana	12
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	16
6.1 Przegląd Agencji	16
6.1.1 Opis metodyki przeglądu	16
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu	16
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	18
6.2.1 Analiza skuteczności	18
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania	20
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	20
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
8. Konkurencyjność cenowa	23
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	25
11. Piśmiennictwo	31
12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji.....	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

30.04.2019 r., PLD.46434.2183.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 20 mg/ml, EAN: 5909990678266

Wnioskowane wskazanie:

twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt jednego opakowania: fiołka 4 ml - ██████████, fiołka 20 ml - ██████████

Koszt terapii (3 mies. leczenia): ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Roactemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką chorobą układową tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeń morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowości układu immunologicznego. Twardzina układowa jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do kalectwa. Do najczęściej zajętych tkanek i narządów należą: skóra, układ kostno-stawowy, przewód pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy, płuca, nerki i układ nerwowy. Do najbardziej charakterystycznych objawów zalicza się twardą skórę oraz bardzo często występujący objaw Raynauda.

Postać uogólniona charakteryzuje się symetrycznymi, rozlanymi i szybko postępującymi zmianami, które obejmują twarz, bliższe części kończyn i tułów; dynamika zajęcia skóry i narządów wewnętrznych jest większa, a przebieg gwałtowny szczególnie w okresie początkowym. Częściej i szybciej dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc i serca. Ta postać twardziny układowej ma przebieg bardziej gwałtowny, zwłaszcza w okresie początkowym. Szybkie tempo postępu zmian skórnych oraz zajęcie narządów wewnętrznych we wczesnym okresie choroby, zwłaszcza w okresie pierwszych 3 lat, mają poważne znaczenie prognostyczne. Im późniejsze jest pojawienie się objawów Raynauda w stosunku do początku zmian skórnych, tym cięższy przebieg choroby.

Zapadalność na SSc wynosi 4-12/mln/rok. Szacuje się, że w Polsce choruje ~10 000 osób. Szczyt zachorowani przypada między 30. a 50. r.ż. Kobiety chorują 3-4 razy częściej niż mężczyźni.

Rokowanie zależy od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych i podtypu klinicznego.

Istotność stanu klinicznego

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 badania RCT (Khanna 2016, Shima 2018).

W badaniu Khanna 2016 nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego. Średnia zmiana wyników w skali mRSS od wartości wyjściowych do 24 tygodni wyniosła -3,92 w grupie tocilizumabu i -1,22 w grupie placebo (różnica w leczeniu -2,70, 95% CI: -5,85; 0,45; p = 0,0915). Średnia zmiana wyników w skali mRSS od wartości wyjściowych do 48 tygodni wyniosła -6,33 w grupie tocilizumabu i -2,77 w grupie placebo (różnica w leczeniu -3,55, 95% CI: -7,23; 0,12; p=0,0579). Po 48 tygodniach trwania badania, pacjenci przyjmujący tocilizumab osiągnęli lepsze wyniki we wszystkich mierzonych wskaźnikach, niż osoby z grupy placebo. Jednak nie wykazano istotności statystycznej wyników.

W badaniu Shima 2018 podczas 6 miesięcznego okresu obserwacji średni spadek wartości w skali mRSS od danych początkowych był większy w grupie badanej (spadek o 6,3) niż w grupie kontrolnej (spadek o 3,4), jednak wyniki nie były istotne statystycznie. W grupie badanej dwóch pacjentów uzyskało różnice w skali mRSS na poziomie 55% i 48% w ciągu 6 miesięcy leczenia, u jednego pacjenta nie zaobserwowano żadnej zmiany, a reszta miała wyniki porównywalne z grupą kontrolną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Khanna 2016 w ciągu 24 tygodni, u 38 z 43 (88%) pacjentów stosujących tocilizumab oraz u 40 z 44 (91%) osób z grupy otrzymujących placebo, wystąpiły zdarzenia niepożądane. W przeciągu 48 tygodni, u 42 (98%) tocilizumab oraz 40 (91%) z grupy placebo. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym

były zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości skórne lub podskórne, zaburzenia mięśni szkieletowych lub tkanki łącznej.

Całkowity odsetek występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 66,7 (95% CI: 42,3; 100,1) na 100 osobołat podczas przyjmowania tocilizumabu w porównaniu do 76,1 (95% CI: 50,6; 110,0) na 100 osobołat w grupie placebo.

W trakcie 48. tygodniowego badania zgłoszono 4 zgony.

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Roactemra:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT. Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Prof. dr hab. Marek Brzosko podkreślił, że „w badaniu klinicznym randomizowanym nie wykazano istotnej poprawy w zakresie skóry i ocenianej funkcji płuc. Natomiast w fazie otwartej po skończonej próbie klinicznej zaobserwowano poprawę w zakresie skóry i stabilizację w zakresie płuc.”

W opinii prof. Witolda Tłustochowicza „u wybranych chorych być może korzyści przewyższą niebezpieczeństwo ale w chwili obecnej brak danych aby taka grupę znaleźć. W badaniu fazy 2 tocilizumab zwiększał ilość ciężkich infekcji, a jeden chory zmarł w związku ze stosowaniem tego leku”

Konkurencyjność cenowa

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem RoActemra dla płatnika publicznego wynosi ████████ netto, natomiast cena brutto wyniesie: ████████ (jest to wartość netto powiększona o 8% podatek VAT).

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 cykli leczenia pacjenta lekiem Mabthera dla płatnika publicznego wynosi ████████ netto, natomiast cena brutto wyniesie: ████████ (jest to wartość netto powiększona o 8% podatek VAT).

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

Oszacowanie trzymiesięcznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przeliczeniu dla 4 pacjentów, wyniesie: ████████ netto, a po doliczeniu 8% podatku VAT wartość wyniesie ████████ brutto.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla tocilizumabu może być rytuksymab.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 23.04.2019 r., znak PLD.46434.2183.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- RoActemra, tocilizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, EAN: 5909990678266

we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34).

Produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: M34 – twardzina układowa (łac. sclerosis systemica, ang. scleroderma)

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką chorobą układową tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeń morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowości układu immunologicznego. Twardzina układowa jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do kalectwa. Do najczęściej zajętych tkanek i narządów należą: skóra, układ kostno-stawowy, przewód pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy, płuca, nerki i układ nerwowy. Do najbardziej charakterystycznych objawów zalicza się twardą skórę oraz bardzo często występujący objaw Raynauda.

Źródło: raport OT.422.29.2019, *Reumatologia kliniczna*

Epidemiologia

Zapadalność na SSc wynosi 4-12/mln/rok. Szacuje się, że w Polsce choruje ~10 000 osób. Szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. r.ż. Kobiety chorują 3-4 razy częściej niż mężczyźni.

Źródło: raport OT.422.29.2019

Według opinii prof. dr hab. Joanny Narbutt jest to około 1-3 osób rocznie, które zmagają się z twardziną układową uogólnioną oraz wyczerpała już wszelkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W opinii prof. Witolda Tłustochowicza „wg danych NFZ za 2015 r na twardzinę układową chorowało w Polsce 3 065 chorych. Lek może być zastosowany u około połowy z nich czyli 1 500 (moje dane szacunkowe)”.

Źródło: korespondencja z ekspertami

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie jest znana. Zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych, hormonalnych, środowiskowych (ekspozycja na chemikalia, np.: krzemionkę, rozpuszczalniki chloropochodne, węglowodory aromatyczne).

Część doniesień wskazuje na zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego, tj.: zaburzenia w funkcji limfocytów B i T oraz cytokin Th1 i Th2. U pacjentów występuje predyspozycja genetyczna do występowania przeciwciał przeciwjądrowych (ang. anti-nuclear antibodies, ANA), które wskazują na poszczególne podtypy choroby i służą jako wskaźnik rokowniczy, pozwalający na identyfikację chorych z ryzykiem rozwoju zmian i powikłań narządowych.

W patogenezie odgrywają rolę włóknienie skóry i narządów wewnętrznych (w wyniku nadmiernej syntezy kolagenu i innych białek macierzy przez fibroblasty), zajęcie naczyń krwionośnych (objaw Raynauda, teleangiektazje, zgrubienie ścian naczyń z zaburzeniem reaktywności), zaburzenia immunologiczne (w tym nacieki).

Źródło: raport OT.422.29.2019

Rokowanie

Rokowanie zależy od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych i podtypu klinicznego. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Do czynników złego rokowania należą: białkomocz, cechy restrykcji w badaniach czynnościowych płuc (FVC < 80%), zmniejszenie DL_{CO}, nadciśnienie płucne, duszność wysiłkowa (NYHA > II), wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem), rozległość zajęcia skóry (mRss > 10), wysoki stopień niepełnosprawności (HAQ-DI > 1,0).

Ponad połowa zgonów związana jest z włóknieniem płuc, tętnicznym nadciśnieniem płucnym i zajęciem serca. Do pozostałych przyczyn zgonu należą zakażenia, nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe niezwiązane bezpośrednio z SSc. Stosunkowo dobra prognoza jest w przypadku SSc ograniczonej do skóry (10-letnie przeżycie u około 80-90%). Chorzy z zajęciem serca przeżywają średnio 9 lat od rozpoznania. Z zajęciem samych płuc 10 lat przeżywa 60% chorych. Odsetek 3-letnich przeżyć z odpowiednio leczonym nadciśnieniem płucnym szacuje się na ~65%.

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. Marka Brzosko, „10 lat przeżywa około 80%, chorzy z nadciśnieniem płucnym- 5 lat (...)”.

Profesor Witold Tłustochowicz uważa również, że „rokowanie jest złe, w chwili obecnej brak jest metody uważanej za prowadzącą do remisji narządowej. Ryzyko śmierci jest zwiększone ponad 3 razy w stosunku do populacji ogólnej (SMR=3,5). 3- letnie przeżycie wynosi 53% w górnym kwartylu, 98% w pierwszym. Najczęstszymi przyczynami śmierci są: choroby układu krążenia – 31 % (OR 1,36), choroby układu oddechowego – 18% (OR 2,50, Infekcje – 9% (OR 5,61)”.

Źródło: raport OT.422.29.2019, korespondencja z ekspertami

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny choroby w znacznej mierze zależy od jej podtypu. Wczesne objawy są niespecyficzne i obejmują: zmęczenie, bóle głowy, depresję, nieznacznie podwyższoną temperaturę, zaburzenia naczynioruchowe w obrębie kończyn (sinica, marmurkowatość skóry, nadwrażliwość na zimno), świąd skóry. Początkowo mogą również występować parestezje. U pacjentów z ograniczonymi stwardnieniami skóry występuje objaw Raynauda (skurcz naszyć w obrębie dłoni, obejmujący 3 fazy: bolesne niedokrwienie, miejscową sinicę, przekrwienie).

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne choroby:

- postać ograniczoną charakteryzującą się takimi objawami jak: zwapnienia w tkankach miękkich, objaw Raynauda, zaburzenia czynności przełyku, stwardnienie skóry palców rąk, teleangiektazje skórne, przy czym zmiany obejmują twarz i dalsze części kończyn górnych i dolnych,
- postać uogólnioną, w której zmiany są symetryczne, rozlane i szybko postępujące obejmujące twarz, bliższe części kończyn i tułów; dynamika zajęcia skóry i narządów wewnętrznych jest większa, a przebieg gwałtowny szczególnie w okresie początkowym. Częściej i szybciej dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc i serca. Ta postać twardziny układowej ma przebieg bardziej gwałtowny, zwłaszcza w okresie początkowym. Szybkie tempo postępu zmian skórnych oraz zajęcie narządów wewnętrznych we wczesnym okresie choroby, zwłaszcza w okresie pierwszych 3 lat, mają poważne znaczenie prognostyczne. Im późniejsze jest pojawienie się objawów Raynauda w stosunku do początku zmian skórnych, tym cięższy przebieg choroby. U 30% chorych równoległe ze zmianami skórnymi- a niekiedy nawet wcześniej- pojawiają się w surowicy krwi przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (Scl-70). Niemal jednocześnie ze stwardnieniem skóry pojawiają się zmiany narządowe. Najczęściej dochodzi do zajęcia płuc (śródmiąższowa choroba płuc), a w następnej kolejności- przewodu pokarmowego, serca i nerek. Najpoważniejszym powikłaniem wczesnego okresu jest występowanie powikłania ze strony nerek, określonego jako twardzinowy przełom nerkowy. Po upływie 3-6 lat trwania choroby intensywność i rozległość stwardnienia skóry osiąga apogeum. Od tego momentu nie tylko nie obserwuje się zajmowania nowych obszarów skóry, ale już powstałe zmiany skórne zaczynają wykazywać tendencję do ustępowania. W efekcie zmieniona skóra robi się bardziej miękka. Dynamika regresji jest różna i najbardziej widoczna począwszy od 6. roku życia, czyli od początku fazy późnej. Ustępowanie stwardnienia zaczyna się od miejsc, w których zmiany skórne pojawiły się najpóźniej.
- twardzina układowa bez zmian skórnych (objawy ze strony układów i narządów wewnętrznych z charakterystycznymi zmianami narządowymi i/lub serologicznymi);
- zespół nakładania cech klinicznych twardziny układowej z objawami innej układowej choroby tkanki łącznej (RZS, zapalenia skórno-mięśniowego, tocznia rumieniowatego układowego, mieszanej choroby tkanki łącznej);
- zespół dużego ryzyka rozwoju twardziny układowej (twardzina wczesna) bez cech stwardnienia skóry, ale z występowaniem niektórych objawów (zmiany serologiczne, objaw Raynauda); postać ta najczęściej rozwija się w ciągu 5 lat do twardziny układowej (u 65 do 80% pacjentów).

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. Joanna Narbutt do najbardziej dotkliwych objawów dla osoby chorującej na twardzinę układową uogólnioną jest:

- stwardnienie skóry uniemożliwiające chodzenie
- włóknienie płuc
- włóknienie tętnic nerkowych-> niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze
- zaburzenia rytmu serca
- obrzęki, obrzęki rąk, owrzodzenia policzków

W opinii prof. dr hab. Marka Brzosko „choroba jest przewlekła postępująca. Prowadzi do niewydolności krążenia i niewydolności oddechowej a także do niepełnosprawności ruchowej. W przypadku zmian śródmiąższowych lub nadciśnienia płucnego czas przeżywania jest wyraźnie krótszy”.

Według prof. W. Tlustochowicza jako objawy, konsekwencji choroby które są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na twardzinę układową uogólnioną jest „niewydolność oddechowa w wyniku włóknienia płuc i związane z nim nadciśnienie płucne.”

Źródło: raport OT.422.29.2019, Reumatologia kliniczna 2009, korespondencja z ekspertami

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, EAN: 5909990678266
Kod ATC	L04AC07 - leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Substancja czynna	tocilizumab
Wnioskowane wskazanie	twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34)
Dawkowanie	8 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym co 28 dni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mIL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Źródło: ChPL RoActemra, zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.01.2009 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX. ▪ w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>DMARDs</i>) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. <i>anti-TNF</i>). <p>Produkt RoActemra 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.</p> <p>Produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</p>

	<p>Produkt RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.</p>
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Źródło: ChPL RoActemra

Wskazania rejestracyjne dla leku RoActemra nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. twardziny układowej (ICD 10: M34).

5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. Witold Tlustochowicz	dr n. med. Żaneta Smoleńska	prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski pomorski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia					
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	x		x	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi				x	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		x			x

Według opinii eksperta prof. Witolda Tlustochowicza „aktualnie brak danych aby zakładać że proponowana technologia będzie miała wpływ na którykolwiek z powyższych. Nie została ujęta we współczesnych rekomendacjach mimo że były znane wyniki fazy 2. W chwili obecnej trwa analiza NICE”.

Prof. Zbigniew Zdrojewski i dr n. med. Żaneta Smoleńska, lekarze wnioskujący o terapię tocilizumabem, wskazali, że „preparat tocilizumab, który chora stosowała spowodował zahamowanie postępu choroby, co wykazało zarówno badanie fizykalne, jak i badanie dodatkowe – laboratoryjne i obrazowe wymienione we wniosku”.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. Witold Tlustochowicz	dr n. med. Żaneta Smoleńska	prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski pomorski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
Przedwczesny zgon	x	x	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x	x	x	x
Niezdolność do pracy	x	x	x	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x	x	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x	x	x	x

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Zgodnie z opinią eksperta prof. Marka Brzosko „(...) choroba ma przewlekły charakter i prowadzi do przedwczesnego zgonu”.

W opinii prof. Witolda Tłustochowicza „w latach 1947-1960 przeżywalność w twardzinie 5-lat wynosiła 50%, 7 lat 35%. Chorzy z zajęciem nerek żyli do roku, z zajęciem serca 5 lat przeżywało 25%, z zajęciem płuc 5 lat przeżywało 45%, bez powyższych manifestacji 5 lat przeżywało 65%”.

Prof. Zbigniew Zdrojewski i dr n. med. Żaneta Smoleńska wskazali, że „śmiertelność 5-letnią i 10-letnią szacuje się odpowiednio na 68% i 50%”.

Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. Witold Tłustochowicz	dr n. med. Żaneta Smoleńska	prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski pomorski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką	Brak możliwości mycia lub ubierania się	Brak możliwości mycia lub ubierania się
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak możliwości mycia lub ubierania się	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Krańcowy ból lub dyskomfort	Krańcowy ból i dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	Krańcowy niepokój i przygnębienie

Jakość życia pacjentów po leczeniu

Tabela 6. Jakość życia pacjentów po leczeniu

Stan pacjenta	prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. Witold Tłustochowicz	dr n. med. Żaneta Smoleńska	prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski pomorski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Brak problemów z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samooceną	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	Brak niepokoju i przygnębienia

Źródło: korespondencja z ekspertami

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tocilizumabem u pacjentów z twardziną układową uogólnioną (ICD-10: M34) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 13 maja 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z twardziną układową	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	tocilizumab podawany dożylnie	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; publikacje dostępne w pełnym tekście. 	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki) badania typu case-study

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Selekcję badań wykonało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 badania RCT (Khanna 2016, Shima 2018), które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Khanna 2016</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Roche B.V.</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną. Badanie prowadzone było w 35 szpitalach w Kanadzie, Francji, Niemczech, Wielkiej Brytanii i USA.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 96 tygodni (wyniki po 24 i 48 tygodniach).</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18 i więcej stwierdzona twardzina układowa, nie więcej niż 5 lat od pierwszych objawów nieobjętych choroby Raynauda 15 – 40 punktów w skali mRSS (ang. modified Rodnan Skin Score), objawy kliniczne w postaci zajęcia skóry w 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica w średniej liczbie zmian skórnych ocenianych na podstawie skali mRSS w okresie od rozpoczęcia badania do 24 tygodnia. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab: 162 mg co tydzień przez 48 tygodni w grupie badanej, a potem w obu grupach przez 48 tygodni (faza open-label) • placebo: przez 48 tygodni <p>W 24 tygodniu badania u pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie skóry w 20% lub więcej w skali mRSS zastosowano leczenie metotreksatem, hydroksychlorochiną lub mykofenolanem mofetylu.</p>	<p>proksymalnych (bliższych) odcinkach łokci, kolan lub obu, z lub bez objawów obejmujących twarz</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost o co najmniej 3 punkty w skali mRSS w porównaniu z wartością początkową w okresie od 1 do 6 miesięcy • noworozpoznana twardzina układowa w ciągu jednego roku przed włączeniem do badania z zajęciem jednym obszarem ciała i wzrostem o 2 punkty w skali mRSS lub z zajęciem dwoma obszarami ciała ze wzrostem w skali mRSS o 1 punkt • Udokumentowane pogorszenie kondycji skóry (pogrubienie skóry) w ostatnich 6 miesiącach • spełnione co najmniej jedno kryterium laboratoryjne (poziom białka reaktywnego C - $\geq 10,0$ mg / l, szybkość sedimentacji erytrocytów ≥ 28 mm / h, lub poziom płytek krwi $\geq 330 000$ / μL). • przynajmniej jeden obszar ciała z niezmienioną klinicznie skórą • brak wcześniejszego leczenia biologicznego • odgłos tarcia co najmniej jednego ścięgna (ang. tendon friction rub) <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab: 43 osoby • placebo: 44 osoby <p>24 tydzień: tocilizumab: 35 pacjentów placebo: 36 pacjentów</p> <p>48 tydzień: tocilizumab: 30 pacjentów placebo: 33 pacjentów</p>	<p>Analogue Scale - VAS, 0–100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena wg globalnej wizualnej skali analogowej (ang. Global Visual Analogue Scale), • ocena wg kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT) • ocena wg skali świądu 5-D (ang. pruritus 5-D Itch score), • ocena wg różnicy punktów uzyskanych w skali mRSS po 48 tygodniach w porównaniu z wartością początkową, • odsetek pacjentów ze zmianami skórnymi (ocenionymi w skali mRSS) większymi lub równymi po 48 tygodniach trwania badania w porównaniu do pacjentów ze zmianami skórnymi (ocenionymi w skali mRSS) po 24 tygodniach • ocena wg natężonej pojemności życiowej płuc (ang. forced vital capacity, FVC), • ocena zdrowia wg kwestionariusza HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire)
<p>Shima 2018</p> <p><u>Źródło finansowania</u></p> <p>Japan Society for the Promotion of Science w ramach dotacji na badania naukowe</p>	<p>Randomizowane, otwarte badanie kliniczne bez zaślepienia. Celem badania była ocena skuteczności leczenia tocilizumabem u pacjentów z twardzina układową.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab (8 mg/kg/miesięcznie) • terapia standardowa: steroidy, metotreksat <p>Wszyscy pacjenci w grupie tocilizumabu i 5 z 6 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało steroidy (średnia dawka odpowiednio 8,2 mg/dzień i 7,5 mg/dzień), dwóch pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywało metotreksat w średniej dawce 9 mg/tydzień) w czasie trwania badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 20 – 65 • z objawami klinicznymi twardziny układowej ocenionymi na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ang. American Rheumatology Association, ARA) • uzyskali > 16 punktów i mieli więcej niż 10% zmiany w ciągu dwóch miesięcy poprzedzających włączenie do badania <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci uczestniczący w innym badaniu klinicznym • obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy, otrzymujący dożylnie cyklofosfamid • w ciągu ostatnich 6 miesięcy, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica w średniej liczbie zmian skórnych ocenianych na podstawie skali mRSS w okresie od rozpoczęcia badania do 6 miesięcy <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowej pojemności życiowej płuc (% VC) i procentowej zdolności dyfuzji gazów w płucach (% DLCO ang. percent diffuse capacity of lung carbon monoxide)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		stosując leki biologiczne, w tym infl ksymbab, etanercept lub adalimumab <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab: 7 osób • terapia standardowa: 6 pacjentów 	

Ocena jakości i ograniczenia badań włączonych do przeglądu:

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych Khanna 2016 i Shima 2018 zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Większość ryzyka w obu badaniach oceniono na niskie, jedynie ryzyko związane z utajnieniem kodu randomizacji oceniono na niejasne (w publikacjach nie odniesiono się do tej kwestii).

Tabela 9. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	Losowy przydział do grup	Utajnienie kodu randomizacji					
Khanna 2016	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Shima 2018	niskie	niejasne	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań:

- w badaniu Khanna 2016 stosowano inne dawkowanie tocilizumabu niż dawkowanie wskazane w zleceniu MZ;
- w badaniu Shima 2018 liczebność populacji była niewielka, 13 pacjentów
- w badaniu Shima 2018 nie zastosowano zaślepienia

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

Khanna 2016

Zgodnie z wynikami skuteczności w badaniu nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego. Średnia zmiana wyników w skali mRSS (ang. modified Rodnan Skin Score) od wartości wyjściowych do 24 tygodni wyniosła -3,92 w grupie tocilizumabu i -1,22 w grupie placebo (różnica w leczeniu -2,70, 95% CI: -5,85; 0,45; p = 0,0915).

Średnia zmiana wyników w skali mRSS od wartości wyjściowych do 48 tygodni wyniosła -6,33 w grupie tocilizumabu i -2,77 w grupie placebo (różnica w leczeniu -3,55, 95% CI: -7,23; 0,12; p=0,0579).

Utrzymanie wyników lub dalszą ich poprawę, ocenianą na podstawie w skali mRSS w przeciągu 24. tygodni, odnotowano u większej liczby pacjentów, którzy byli leczeni tocilizumabem (15 z 22, [68%]), niż u pacjentów z grupy placebo (8 z 18 [44%]).

Dla klinicysty i pacjentów, otrzymana różnica wyników zarówno globalnej skali VAS jak i FACIT, nie była istotna statystycznie po 24 tygodniach jak i 48, ale wyniki były lepsze w grupie tocilizumabu niż w grupie placebo. W przypadku HAQ-DI również nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy między leczonymi grupami.

Analiza wyników wykazała, że po 48 tyg. u mniejszej liczby pacjentów z grupy tocilizumabu niż placebo, odnotowano spadek procentu przewidywanej wymuszonej pojemności życiowej (FVC). Jednak różnice nie były istotne statystycznie. Podobnie jak dla różnic w nasileniu choroby w zakresie niepełnosprawności (HAQ-DI), jakości życia (FACIT), nasilenia świądu (Skala 5-D) oraz ocen wg skali Global VAS. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności

	Placebo (n=44)	Tocilizumab (n=43)	MD różnica średnich* (95% CI)	p
Skala mRSS**				
24 tydzień	-1,22 (n=43)	-3,92 (n=41)	-2,70 (-5,85; 0,45)	0,0915
48 tydzień	-2,77 (n=43)	-6,33 (n=41)	-3,55 (-7,23; 0,12)	0,0579
Kwestionariusz HAQ-DI				
24 tydzień	0,118 (n=42)	0,137 (n=41)	0,020 (-0,186; 0,225)	0,8503
48 tydzień	0,205 (n=41)	-0,002 (n=41)	-0,207 (-0,471; 0,056)	0,1212
Clinician Global VAS				
24 tydzień	-7,25 (n=41)	-8,24 (n=39)	-0,99 (-9,20; 7,23)	0,8118
48 tydzień	-9,39 (n=41)	-18,41 (n=40)	-9,02 (-19,04; 1,00)	0,0768
Patient Global VAS				
24 tydzień	1,53 (n=42)	-2,33 (n=42)	-3,85 (-13,04; 5,34)	0,4063
48 tydzień	-2,70 (n=41)	-11,0 (n=42)	-8,30 (-19,31; 2,71)	0,1371
Kwestionariusz FACIT				
24 tydzień	1,26 (n=41)	2,68 (n=42)	1,43 (-2,97; 5,82)	0,5197
48 tydzień	0,36 (n=40)	3,11 (n=42)	2,75 (-1,38; 6,88)	0,1886
Skala 5-D				
24 tydzień	-1,73 (n=41)	-0,94 (n=41)	0,79 (-0,94; 2,51)	0,3651
48 tydzień	-1,08 (n=40)	-2,19 (n=41)	-1,11 (-3,16; 0,94)	0,2841

*Least square mean change from baseline for mRSS and in patient-reported and physician-reported outcomes

**Zmodyfikowana skala według Rodnana (ang. modified Rodnan Skin Score). Ocena zmian skórnych polega na badaniu palpacyjnym skóry w obrębie 17 obszarów anatomicznych: twarzy, przedniej powierzchni klatki piersiowej, ramion, przedramion, powierzchni grzbietowej obu rąk, powierzchni grzbietowej palców, brzucha, ud, podudzi oraz powierzchni grzbietowej obu stóp. W obrębie każdego obszaru ocenia się grubość skóry (thickening) według 4-stopniowej skali: 0 — prawidłowa grubość skóry; 1 — niewielkie zgrubienie skóry; 2 — skóra wyraźnie pogrubiała; 3 — skóra bardzo pogrubiała (nie można jej ująć w fałd skóry). Po ocenie każdego obszaru wszystkie wyniki należy zsumować, aby otrzymać ostateczny wynik mRSS. Pacjent może uzyskać od 0 (brak zajęcia skóry) do maksymalnie 51 punktów (skóra pogrubiała we wszystkich obszarach).

Po 24 tygodniach, większość pacjentów z grupy tocilizumabu otrzymało poprawę w skali mRSS o co najmniej 20% i o co najmniej 4,7 punktów, jednakże w obu badanych grupach poprawa o co najmniej 40% lub 60% była na takim samym poziomie.

Po 48 tygodniach trwania badania, pacjenci przyjmujący tocilizumab osiągnęli lepsze wyniki we wszystkich mierzonych wskaźnikach, niż osoby z grupy placebo.

Tabela 11. Zmiana wyników w stosunku do stanu wejściowego na podstawie skali wg skali mRSS

	24 tydzień			48 tydzień		
	Placebo (n=44)	Tocilizumab (n=43)	p	Placebo (n=44)	Tocilizumab (n=43)	p
Zmniejszenie \geq 20%	12 (27%)	16 (37%)	0,36	12 (27%)	17 (40%)	0,26
Zmniejszenie \geq 40%	6 (14%)	6 (14%)	1,00	3 (7%)	9 (21%)	0,069
Zmniejszenie \geq 60%	2 (5%)	2 (5%)	1,00	0 (0%)	5 (12%)	0,026
Zmniejszenie \geq 4,7 pkt	10 (23%)	16 (37%)	0,16	11 (25%)	16 (37%)	0,025

Zmiana wartości o 4,7 lub więcej uważana jest za ważną klinicznie. Pacjenci mogą być policzeni więcej niż jeden raz. Na przykład, pacjenci z 43% poprawą byłby liczony jako pacjent, który odnotował spadek zarówno o ponad 20% jak i ponad 40%.

Shima 2018

W 6 miesięcznym okresie obserwacji, średni spadek wartości w skali mRSS od danych początkowych był większy w grupie badanej (spadek o 6,3) niż w grupie kontrolnej (spadek o 3,4), jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

W grupie badanej dwóch pacjentów uzyskało różnice w skali mRSS na poziomie 55% i 48% w ciągu 6 miesięcy leczenia, u jednego pacjenta nie zaobserwowano żadnej zmiany, a reszta miała wyniki porównywalne z grupą kontrolną.

Średni wynik %VC zmienił się z 74,44% na 73,51% w grupie tocilizumabu, a w grupie kontrolnej z 80,83% na 81,17%. Średni wynik %DLCO zmienił się z 50,6% na 46,4% w grupie badanej i z 53,6% na 50,1% w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

Khanna 2016

W ciągu 24 tygodni, u 38 z 43 (88%) pacjentów stosujących tocilizumab oraz u 40 z 44 (91%) osób z grupy otrzymujących placebo, wystąpiły zdarzenia niepożądane. W przeciągu 48 tygodni, u 42 (98%) tocilizumab oraz 40 (91%) z grupy placebo. Liczba osób, która z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wycofała się z badania była podobna w obu grupach i było to od 4 do 6 osób w zależności od tygodnia. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości skórne lub podskórne, zaburzenia mięśni szkieletowych lub tkanki łącznej.

Ciężkie infekcje/zakażenia występowały częściej w grupie z tocilizumabem niż w placebo, podczas gdy niezakaźne ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak zaburzenia rytmu serca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych, występowały częściej w grupie placebo.

Zapalenie kości i szpiku z udziałem bliższych stawów międzypaliczkowych, wystąpiło u dwóch pacjentów w grupie tocilizumabu i u jednego pacjenta w grupie placebo. Nie odnotowano anafilaksji, perforacji przewodu pokarmowego ani nowotworów złośliwych, a wstrzyknięcia podskórne były dobrze tolerowane.

Całkowity wskaźnik występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 66,7 (95% CI: 42,3; 100,1) na 100 osobolat podczas przyjmowania tocilizumabu w porównaniu do 76,1 (95% CI: 50,6; 110,0) na 100 osobolat w grupie placebo.

W przypadku poważnych zakażeń wskaźnik wynosił 34,8 (95% CI: 18,0; 60,8) na 100 osobolat versus 10,9 (95% CI: 3,0; 27,9) na 100 osobolat w grupie placebo, zaś jeśli chodzi o poważne niezakaźne zdarzenia niepożądane wskaźnik ten analogicznie wynosił 31,9 (95% CI: 15,9; 57,1) versus 65,3 (95% CI: 41,8; 97,1) na 100 osobolat.

W trakcie 48. tygodniowego badania zgłoszono 4 zgony. Jeden pacjent w grupie placebo zmarł na skutek niewydolności serca, zaś w grupie tocilizumabu pacjenci zmarli z powodu arytmii, niewydolności wielonarządowej oraz infekcji płuc. Zgon z powodu infekcji płuc został uznany za związany z badanym lekiem.

Wyniki badań laboratoryjnych, będące znaczące dla grupy leczonej tocilizumabem (wysokie stężenie alaniny lub aminotransferazy asparaginowej, spadek liczby neutrofilów oraz zmniejszenie liczby płytek krwi), były w większości przypadków nasilone w stopniu 1 lub 2 i nie były związane z klinicznie istotnymi następstwami, takimi jak zdarzenia wątrobowe, ciężkie zakażenia lub poważne krwawienia.

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu RoActemra pochodzące z ChPL.

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

Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w RZS oceniono w 4 badaniach kontrolowanych placebo, w badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat oraz w fazach przedłużonych tych badań.

Z całkowitej liczby 4009 pacjentów, 3577 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3 296 przez co najmniej 1 rok, 2 806 przez co najmniej 2 lata, 1 222 przez co najmniej 3 lata.

Tabela 12. Działania niepożądane występujące u chorych na RZS otrzymujących TCZ w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, Neutropenia	Częste
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Niezbyt częste
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Częste
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka	Niezbyt częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości	Częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Częste
	Zapalenie uchyłków jelita	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej (łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych)	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia (łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych)	Bardzo często
	Hipertrójglicerydemia	Niezbyt częste
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Częste
Zaburzenia nerek	Kamica nerkowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność	Częste
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, pokrzywka	Częste
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Częste

Ostrzeżenia i komunikaty

EMA

Do dnia 15.05.2019 r. na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

FDA

Odnaleziono dokument FDA „*BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS)*” oraz aktualizację tego dokumentu opublikowaną we wrześniu 2016 r., który został przygotowany dla pracowników służby zdrowia w celu przedstawienia informacji o poważnych zagrożeniach związanych z zastosowaniem leku *Actemra* w postaci wlewu dożylnego i postaci podskórnej. Główne ostrzeżenia dotyczyły: ciężkich zakażeń; perforacji przewodu pokarmowego; reakcji nadwrażliwości w tym reakcji anafilaktycznych; choroby wątroby lub zaburzeń czynności wątroby; parametrów laboratoryjnych (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie parametrów lipidowych we krwi); nowotworów; zaburzeń demielinizacyjnych. Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem leku *Actemra* pokrywały się z działaniami niepożądanymi uwzględnionymi w ChPL produktu RoActemra.

URPLWMIPIB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB) zamieszczono komunikat bezpieczeństwa z dnia 2 grudnia 2010 roku dotyczący wystąpienia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem pacjenta po leczeniu tocilizumabem (*RoActemra*) podawanego we wlewie dożylnym. W związku z powyższym pracownicy służby zdrowia muszą zwracać uwagę na objawy reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej, które mogą wystąpić u pacjenta w trakcie leczenia tocilizumabem jak i podczas podawania leku.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jak wskazano w rozdz. 4.2.2. niniejszego opracowania, twardzina układowa nie jest wskazaniem zarejestrowanym dla leku RoActemra.

Został on zarejestrowany do stosowania w leczeniu:

- osób dorosłych z ciężką postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, które uległo nasileniu u pacjentów wcześniej nieleczonych lekiem o nazwie metotreksat;
- osób dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniejsze leczenie modyfikującymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, takimi jak metotreksat lub leki znane jako blokery czynnika martwicy nowotworu (TNF), nie zadziałało prawidłowo lub nie było tolerowane przez pacjentów;
- dzieci w wieku powyżej 2 lat z czynnym ogólnoustrojowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, u których inne leczenie [lekami przeciwzapalnymi zwanymi niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami] nie zadziałało wystarczająco dobrze;
- dzieci w wieku powyżej 2 lat z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem wielostawowym, u których leczenie metotreksatem nie zadziałało wystarczająco dobrze.

W wyżej wymienionych chorobach lek RoActemra stosuje się w skojarzeniu z metotreksatem, jednakże lek ten może być stosowany również w monoterapii u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować metotreksatu.

RoActemra stosuje się także w leczeniu osób dorosłych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic – chorobą, w której występuje obrzęk tętnic, zazwyczaj tętnic głowy.

Lek RoActemra można również stosować u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (CRS – choroba, która może powodować nudności, wymioty, ból i obniżone ciśnienie krwi). Zespół uwalniania cytokin jest działaniem niepożądanym powodowanym przez niektóre rodzaje leczenia nowotworów i lek RoActemra stosuje się w przypadku CRS wywołanego przez leki oparte na limfocytach T z dołączonymi chimerycznymi receptorami antygenowymi. Badania wykazały, że lek RoActemra jest skuteczny w łagodzeniu objawów kilku chorób zapalnych. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści ze stosowania leku RoActemra przewyższają ryzyko i że lek może być dopuszczony do obrotu w UE.

Zgodnie z otrzymaną opinią prof. dr hab. Marek Brzosko „nie ma własnych doświadczeń w leczeniu tocilizumabem twardziny układowej. W badaniu klinicznym randomizowanym nie wykazano istotnej poprawy w zakresie skóry i ocenianej funkcji płuc. Natomiast w fazie otwartej po skończonej próbie klinicznej zaobserwowano poprawę w zakresie skóry i stabilizację w zakresie płuc.”

Według prof. Witolda Tłustochowicza „u wybranych chorych być może korzyści przewyższą niebezpieczeństwo ale w chwili obecnej brak danych aby taką grupę znaleźć. W badaniu fazy 2 tocilizumab zwiększał ilość ciężkich infekcji a jeden chory zmarł w związku ze stosowaniem tego leku.”

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/roactemra-epar-medicines-overview_pl.pdf (dostęp: 15.05.2019 r.), korespondencja z ekspertami

8. Konkurencyjność cenowa

Do zlecenia MZ załączono dodatkowe informacje dotyczące wnioskowanego leku. Wnioskowany sposób dawkowania to 8 mg/kg masy ciała we wlewie co 28 dni. Planowany okres terapii to 3 miesiące. Wnioskowana ilość opakowań wynosi 3 fiolki à 4ml oraz 3 fiolki à 20 ml.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie dla wnioskowanej terapii.

Tabela 13. Koszt terapii wnioskowaną technologią

RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, fiolka à 4 ml, à 20 ml,	Netto [zł]		Brutto [zł]*	
	Fiolka 4 ml	Fiolka 20 ml	Fiolka 4ml	Fiolka 20 ml
1 fiolka	██████	██████	██████	██████
3 miesięczna terapia*	██████		██████	

Brutto = cena netto + VAT (8%)

* 3 fiolki à 4ml oraz 3 fiolki à 20 ml

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem RoActemra dla płatnika publicznego wynosi ████████ netto, natomiast cena brutto wyniesie: ████████ (jest to wartość netto powiększona o 8% podatek VAT).

W toku prac analitycznych zidentyfikowano zlecenie MZ z dnia 11.03.2019 r., w sprawie zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml we wskazaniu: twardzina układowa (ICD10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zlecenie zawierało informacje dotyczące wnioskowanego leku tj. dawkę, dawkowanie, fiolkę oraz koszt netto jednej fiolki oraz koszt całkowity wnioskowanej terapii. Na podstawie powyższych informacji, oszacowano koszt terapii komparatorem.

Wg dawkowania opisanego w w/w zleceniu, jedno podanie to infuzja 1000 mg substancji czynnej raz co 28 dni. W jednej fiołce, znajduje się 500 mg rituximab. W związku z czym, na jedno podanie leku należy zużyć dwie fiolki. Łączy czas wnioskowanej terapii to 3 cykle leczenia – 6 podań leku po 2 fiolki.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie dla terapii komparatorem.

Tabela 14. Koszt terapii komparatorem

Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 500 mg	Netto [zł]	Brutto [zł]*
1 fiolka	██████	██████
3 cykle leczenia*	██████	██████

Brutto = cena netto + VAT (8%)

* 1 cykl leczenia wynosi 28 dni

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 cykli leczenia pacjenta lekiem Mabthera dla płatnika publicznego wynosi ████████ netto, natomiast cena brutto wyniesie: ████████ (jest to wartość netto powiększona o 8% podatek VAT).

Źródło: OT.422.29.2019

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

W opinii prof. dr hab. Joanny Narbutt, Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii, liczba osób chorych na twardzinę układową uogólnioną, którzy mogliby stosować lek RoActemra (tocilizumab) w ramach RDTL w Polsce wynosi rocznie od 1 do 3 osób. Prof. Zbigniew Zdrojewski i dr n. med. Żaneta Smoleńska prognozują, że liczba pacjentów może wynieść 4 rocznie.

Tabela 15. Koszt trzymiesięcznej terapii tocilizumabem we wskazaniu twardzina układowa uogólniona

Liczba pacjentów [os.]	Netto	Brutto (+ 8% VAT)
1	██████	██████
2	██████	██████
3	██████	██████
4	██████	██████

Oszacowanie trzymiesięcznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przeliczeniu dla 4 pacjentów, wyniesie: ██████ netto, a po doliczeniu 8% podatku VAT wartość wyniesie ██████ brutto.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako komparator dla leku RoActemra (tocilizumab) przyjęto lek Mabthera (rituximab). Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne oraz wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla ww. komparatora, na podstawie opracowania Agencji nr OT.422.29.2019.

Dnia 15.05.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- *Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR)* <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- *Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)* <http://www.ptderm.pl/>;
- *The European League Against Rheumatism (EULAR)* [https://www.eular.org/index.cfm](https://www.eular.org/index.cfm;);
- *The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)* <http://eustar.org/>
- *Federation of European Scleroderma Associations aisbl (FESCA)* <http://www.fesca-scleroderma.eu/wordpress/>;
- *European Dermatology Forum (EDF)* [https://www.edf.one/home](https://www.edf.one/home;);
- *National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE)* <https://www.nice.org.uk/>;
- *Guidelines International Network (GIN)* <https://www.g-i-n.net/>;
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- *Trip database* <https://www.tripdatabase.com/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: 1 polskie (PTD 2017), 2 europejskie (EULAR 2016 i EDF 2018) oraz 1 brytyjskie (BSR/ BHPR 2016).

Tabela 16. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
PTD 2017 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej</u></p> <p>Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta po wnikliwej analizie nasilenia zmian skórnych, czasu trwania, aktywności choroby oraz dolegliwości i zmian w narządach wewnętrznych.</p> <p>Chorzy z wczesną SSc z uogólnionymi stwardnieniami skóry (ang. early diffuse cutaneous SSc, early dcSSc) i agresywnie postępującą chorobą śródmiąższową płuc wymagają włączenia intensywnej terapii immunosupresyjnej i podania metotreksatu (MTX), mykofenolanu mofetylu (MMF) lub cyklofosfamidu (CYC). Niektórzy z tych chorych mogą być także kwalifikowani do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT). Kobiety z SSc nie powinny stosować środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), ponieważ estrogeny mogą mieć niekorzystny wpływ na SSc.</p> <p>Ponadto, w wytycznych wskazano, iż w przypadku zajęcia skóry, „zgodnie z rekomendacjami ekspertów EULAR w pierwszej linii terapii stwardnienia skóry zaleca się stosowanie MTX. W przypadku wystąpienia działań ubocznych lub nieskuteczności można stosować MMF, CYC i.v., glikokortykosteroidy w małych dawkach lub rytuksymab.” Również u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc (ILD) o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujących na leczenie MMF „można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z CYC”.</p> <p>Rekomendowane terapie u chorych na twardzinę układową</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści kanałów wapniowych (pochodne dihidropirydyny), np. nifedypina (siła rekomendacji: A) • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 – sildenafil (siła rekomendacji: A) • iloprost (wlewy i.v./p.o.) (siła rekomendacji: A) • alprostacyl (wlewy i.v.) (siła rekomendacji: A) • fluoksetyna (siła rekomendacji: A) <p><u>Zmiany troficzne na opuszkach palców:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iloprost (wlewy i.v./p.o.) (siła rekomendacji: A) • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 – sildenafil, tadalafil (siła rekomendacji: A) • antagonist receptoru endotelinowego – bosentan (siła rekomendacji: A) <p><u>Nadciśnienie płucne:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • antagonist receptora endotelinowego – bozentan, ambrisentan, macytentan; inhibitory PDE5; riociguat (siła rekomendacji: B) • epoprostenol wlewy i.v.) (siła rekomendacji: A) • iloprost, treprostinil (siła rekomendacji: B) <p><u>Zajęcie skóry lub włóknienie narządów wewnętrznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (siła rekomendacji: A) • cyklofosfamid (siła rekomendacji: A) • mykofenolan mofetylu (siła rekomendacji: A) • autologiczny przeszczep komórek macierzystych (siła rekomendacji: A) <p><u>Twardzinowy przełom nerkowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory ACE (konwertazy angiotensyny) (siła rekomendacji: C) <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej (siła rekomendacji: B) • leki prokinetyczne (siła rekomendacji: C) • antybiotyki - chinolony, amoksycylina + kwas klawulanowy, metronidazol, doksycyklina (siła rekomendacji: D). <p>W wytycznych przedstawiono również zalecenia dotyczące zmiany stylu życia, w tym m.in.: unikanie nagłych zmian temperatury, unikanie dymu tytoniowego, unikanie leków prowokujących skurcz naczyń i zmniejszenie narażenia na stres i podjęcie prób radzenia sobie ze stresem.</p> <p><i>W publikacji nie podano definicji użytej klasyfikacji siły dowodów. Brak informacji o źródle finansowania. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</i></p>
<p>EDF 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia chorób stwardniających skóry, w tym twardziny układowej</p> <p>Leczenie należy dostosować indywidualnie, w zależności od zajętych narządów. W wytycznych wskazano możliwe do zastosowania leczenie, jednak nie wskazano, które cząsteczki są rekomendowane.</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści kanałów wapniowych • iloprost • inhibitory fosfodiesterazy typu 5, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), antagoniści receptora angiotensyny (ATRA) <p><u>Owrzodzenia paliczek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iloprost • bosentan • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 <p><u>Zwłóknienie skóry:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia i/lub pozaustrojowa fotofereza (w łagodnych zmianach, jako I linia leczenia) • metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid ± fototerapia, pozaustrojowa fotofereza • ciężkie przypadki: należy rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych <p><u>Zmiany płucne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej • H₂ blokery • leki prokinetyczne • leki przeciwbiegunkowe • żywienie pozajelitowe <p><u>Zajęcie układu moczowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory ACE. <p>Wytyczne poruszają kwestię leczenia zespołu twardziny układowej w zespole nakładnia wraz z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wymieniając tocilizumab jako jedną z opcji leczenia w przypadku gdy rekomendowana strategia terapeutyczna nie jest skuteczna.</p> <p><i>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów. Źródło finansowania: nie zadeklarowano.</i></p>
<p>EULAR 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści kanałów wapniowych (pochodne dihydropirydyny), np. nifedypina (siła rekomendacji: A) • iloprost (wlewy i.v.) (siła rekomendacji: A) • fluoksetyna (siła rekomendacji: C) <p><u>Owrzodzenia paliczek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iloprost (wlewy i.v.) (siła rekomendacji: A)

	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (siła rekomendacji: A) • bozentan (siła rekomendacji: A) <p><u>Nadciśnienie płucne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonistą receptora endotelinowego – bozentan, ambrisentan, macytentan; inhibitory PDE5; riocycuat (siła rekomendacji: B) • epoprostenol wlewy (i.v.) (siła rekomendacji: A) • iloprost, treprostinil (siła rekomendacji: B) <p><u>Zajęcie skóry lub płuc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat może być rozważony w leczeniu skórnej manifestacji wczesnej uogólnionej twardziny układowej (siła rekomendacji: A) • cyklofosfamid (siła rekomendacji: A) • autologiczny przeszczep komórek macierzystych powinien być rozważony u wyselekcjonowanej grupy pacjentów z szybko postępującą twardziną układową, u których występuje ryzyko niewydolności narządów (siła rekomendacji: A) <p><u>Twardzinowy przełom nerkowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory ACE (siła rekomendacji: C) <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej (siła rekomendacji: B) • leki prokinetyczne (siła rekomendacji: C) • antybiotyki (siła rekomendacji: D). <p>Wytyczne zwracają uwagę na istnienie kilku innych obiecujących terapii, jednakże ze względu na brak wystarczająco mocnych dowodów naukowych w momencie opracowywania wytycznych, nie zostały one zarekomendowane. Między innymi zwracają uwagę na korzystne działanie tacilizumabu, którego stosowanie wiązało się z korzystnym trendem w zakresie poprawy wyników skórnych oraz FVC (natężona pojemność życiowa).</p> <p>W świetle obiecujących skutków stosowania tocilizumabu dla skóry i płuc, stwierdza się, że uzasadnione jest przeprowadzenie dalszych badań, zanim będzie można wyciągnąć ostateczne wnioski na temat jego korzyści.</p> <p><i>Siłę rekomendacji podano na podstawie metodologii GRADE, nie podano jednak szczegółowych informacji.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i> <i>Źródło finansowania: grant naukowy EULAR dla grupy opracowującej rekomendację EUSTAR SSc.</i></p>
<p>BSR/ BHPR 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej</p> <p><u>Wczesna postać twardziny układowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie immunosupresyjne: metotreksat, mykofenolan mofetylu lub i.v. cyklofosfamid (III, C), • w niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (IIa, C), • leczenia zmian skórnych: metotreksat (II, B) lub mykofenolan mofetylu (III, C), a bo cyklofosfamid (III, C), sterydoterapia w najniższych możliwych dawkach z jednoczesnym monitorowaniem funkcji nerek (III, C), ewentualnie rytuksymab (III, C), <p>W wytycznych wskazano również terapie możliwe do zastosowania w zależności od zajętych organów:</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia: antagoniści kanałów wapniowych (Ia, A), antagoniści angiotensyny (Ib, C) • selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, α-blokery, statyny (III, C), • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (IIa, C) • iloprost (Ia, C), w przypadku ciężkiej i/lub nawracającej choroby można rozważyć sympatektomię (III, D). <p><u>Owzrodczenia paliczków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne leki rozszerzające naczynia (III, C), • sildenafil, bosentan (I, A), • w przypadku ciężkiej aktywnej choroby należy zastosować prostanoid (Ia, B), u pacjentów z nawracającą, oporną chorobą: inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (IIa, B) lub prostanoid (Ia, B) lub bosentan (Ia, B), • w przypadku ciężkiej i/lub nawracającej choroby można rozważyć sympatektomię (III, D). <p><u>Twardzina płuc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid (i.v.) (I, A/B), mykofenolan mofetylu podawany zamiast lub po cyklofosfamidzie (II, B). <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w refluksie żołądkowo-jelitowym i dysfagii: antagoniści receptora H₂ (III, C), • w dysfagii i refluksie: antagoniści dopaminy (III, C), • żywienie pozajelitowe (III, C), • w przeroście jelit: okresowe podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania (III, C), • leki przeciwbiegunkowe (III, C). <p><u>Zmiany nerkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory konwertazy angiotensyny (III, C),

	<ul style="list-style-type: none"> inne leki hipertensyjne (III, C). <p><u>Zaburzenia kardiologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skurczowa niewydolność serca: immunosupresja z lub bez zastosowania rozrusznika serca (IV, D), wszczepiany kardiowerter defibrylator (III, D), inhibitory konwertazy angiotensyny, selektywne β-blokery (IV, D), rozkurczowa niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory: diuretyki (IV, D), antagoniści kanałów wapniowych (III, D). <p><u>Objawy skórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ważne jest odpowiednie nawilżenie skóry, szczególnie nawilżaczami na bazie lanoliny (III, C), leki przeciwhistaminowe powinny być często stosowane w przypadku swędzenia (III, C), aktualne opcje leczenia teleangiektazji obejmują stosowanie kamufażu skóry i stosowanie terapii intensywnym światłem pulsacyjnym (III, C). <p><u>Kalcynoza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> antybiotykoterapia (III, D), interwencje chirurgiczne w przypadku ciężkiej, opornej na leczenie kalcynozy, poważnie wpływającej na funkcjonowanie i jakość życia (III, D). <p><u>Objawy mięśniowo-szkieletowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie immunomodulujące, takie, jak stosowane przy innych manifestacjach choroby, np. skórnych (III, C). <p><i>Siła dowodów: siłę rekomendacji oceniano od A: przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne ocenione na I do D: III poziom dowodów – badania nieanalityczne lub IV – opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania.</i></p>
--	---

W wytycznych PTD 2017 wskazano, iż w przypadku zajęcia skóry, „zgodnie z rekomendacjami ekspertów EULAR w pierwszej linii terapii stwardnienia skóry zaleca się stosowanie metotreksat. W przypadku wystąpienia działań ubocznych lub nieskuteczności można stosować mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu i glikokortykosteroidy w małych dawkach lub rytuksymab.” Również u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc (ILD) o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujących na leczenie mykofenolanem mofetylu „można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z cyklofosfamidem”.

Wytyczne BSR/BHPR 2016 wymieniają rytuksymabu jako ewentualną możliwą do zastosowania przy leczeniu zmianach skórnych opcje leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 17. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. Witold Tlustochowicz	dr n. med. Żaneta Somoleńska	prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Glikokortykosteroidy, cyklofosfamidu, metotrexat, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory fosfodiesterazy 5, iloprost, alprostadyl, bosentan, mykofenolan mofetylu	Leczenie objawów Raynauda: nitrendypina, iloprost, inhibitory fosfodiesterazy 5, fluoksetyna; Owrzodzenie skóry palców: inhibitory fosfodiesterazy 5, bosentan, ambrisentan, macitentan, epoprostenol, iloprost, trepostinil Skóra i płuca: metotrexat, cyklofosfamid, transplantacja szpiku; Nerki: inhibitory ACE; Przewód pokarmowy: leczenie typowe jak w chorobach przewodu pokarmowego oraz antybiotyki	W objawach skórnych lekiem z wyboru jest metotrexat. W przypadku jego nieskuteczności lub przeciwwskazań zalecany jest mykofenolat mofetylu, w kolejnej linii wlewy dożylny cyklofosfamidu. W najcięższych przypadkach przeszczep autologicznego szpiku jako leczenie czwartej linii. We włóknieniu płuc lekami pierwszej i drugiej linii są mykofenolat mofetylu i/lub cyklofosfamid we wlewach dożylnych. Trzecią linię może stanowić leczenie rytuksymabem lub przeszczep szpiku.	Leczenie według rekomendacji EULAR obejmujące stosowanie metotrexatu, cyklofosfamidu, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, glikokortykosteroidy, leki naczyniowe, przeszczep komórek macierzystych	Leczenie wg rekomendacji EULAR obejmujące stosowanie metotrexatu, cyklofosfamidu, mykofenolanu mofetylu, azatiopryna, glikokortykosteroidy, leki naczyniowe, przeszczep komórek macierzystych.
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	j.w.	Nitrendypina w leczeniu objawów Raynauda Nadciśnienie płucne: jest program Skóra i płuca: metotrexat, cyklofosfamid Nerki: inhibitory ACE	W twardzeniu skóry metotrexat. We włóknieniu płuc cyklofosfamid.	Metotrexat	Metotrexat.
Technologia medyczna uważana za najsukuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Nie ma technologii najsukuteczniejszej w tej jednostce chorobowej, efekty-spolonienie progresji, są trudne do przewidzenia.	j.w.	W objawach skórnych lekiem z wyboru jest metotrexat gdyż jako jedyny posiada badania udawadniające jego skuteczność. W pojedynczych doniesieniach wykazano skuteczność mykofenolatu mofetylu i dożylnych wlewów cyklofosfamidu. W najcięższych przypadkach udowodniono skuteczność przeszczepu autologicznego szpiku jako leczenie czwartej linii. We włóknieniu płuc udowodniono skuteczność jedynie dla cyklofosfamidu i przeszczepów szpiku.	Metotrexat, mykofenolat mofetylu, cyklofosfamid	Metotrexat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	j.w.	j.w.	Wlewy dożylny cyklofosfamid	Ekspert zamieścił opisy bibliograficzne wytycznych klinicznych	Ekspert zamieścił opisy bibliograficzne wytycznych klinicznych.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla rytuksymabu, na podstawie odnalezionych randomizowanych badań przedstawionych w opracowaniu Agencji nr OT.422.29.2019.

Boonstra 2017

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianach względem wartości początkowych dla natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC), zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO), oceny zdrowia wg kwestionariusza HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire) ani dla zmian wyników w zmodyfikowanej skali Rodnana (ang. modified Rodnan Skin Scale, mRSS) między porównywanymi grupami.

Zmiany wartości względem wartości początkowych wynosiły:

- mRSS; w grupie RTX: -5,3; w grupie PLC: -1,9
- FVC: w grupie RTX: +4; w grupie PLC: -1,4
- DLCO: w grupie RTX: -6,0; w grupie PLC: -2,2
- Kwestionariusz HAQ: w grupie RTX: -0,0675; w grupie PLC: 0,2313

W badaniu nie stwierdzono żadnego zgonu. Stwierdzono 88 przypadków zdarzeń niepożądanych (AEs): w grupie RTX: 52, a w grupie kontrolnej: 36. W grupie RTX wystąpiło 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, były to: nowotwór piersi, nieprawidłowy wynik histologiczny szyjki macicy wymagający przeprowadzenia histerektomii, anemia, pancytopenia oraz 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków. Natomiast w grupie kontrolnej zaraportowano 4 przypadki ciężkich AEs (duża utrata masy ciała wymagająca założenia gastrostomii i 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków).

Daoussis 2010

W grupie RTX stwierdzono istotny statystycznie spadek w mRSS względem wartości początkowych (baseline: $13,5 \pm 6,84$ vs. po roku: $8,37 \pm 6,45$; $p=0,0003$). Natomiast w grupie kontrolnej zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej (początkowo: $11,50 \pm 2,16$ vs. po roku: $9,66 \pm 3,38$; $p=0,16$).

Stwierdzono istotny statystycznie średni wzrost FVC względem wartości początkowych w grupie RTX (początkowo: $68,13 \pm 19,69$ vs. po roku: $75,63 \pm 19,73$; $p=0,0018$). Natomiast w grupie kontrolnej zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej (początkowo: $86 \pm 19,75$ vs. po roku: $81,67 \pm 20,69$; $p=0,23$). Mediana procentowej poprawy FVC w grupie RTX wyniosła 10,25%, a w grupie kontrolnej 5,04%. Porównując zmiany między ocenianymi grupami, istotnie statystycznie większą poprawę uzyskano w grupie RTX niż w grupie placebo ($p=0,002$).

W grupie RTX nastąpił istotny statystycznie średni wzrost DLCO względem wartości początkowych (baseline: $52,25 \pm 20,71$ vs. po roku: $62 \pm 23,21$; $p=0,017$). W grupie kontrolnej zmiana dla tego punktu końcowego nie była istotna statystycznie (baseline: $65,33 \pm 21,43$ vs. po roku: $60,17 \pm 23,69$; $p=0,25$). Mediana procentowej poprawy DLCO w grupie RTX wyniosła 19,46%, natomiast w grupie kontrolnej: 7,5%, różnice te były istotne statystycznie ($p=0,023$).

W grupie RTX u 1 osoby stwierdzono infekcję układu oddechowego 3 miesiące po podaniu drugiego cyklu RTX. Pacjent ten wymagał 3 dniowej hospitalizacji oraz zastosowania dożylniej antybiotykoterapii i podawania tlenu.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Khanna D et al.: *Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial*, Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. Epub 2016 May 5.
- Shima Y et al.: *Add-on tocilizumab (TCZ) versus conventional treatment for systemic sclerosis, and cytokine analysis to identify an endotype to TCZ therapy*, Modern Rheumatology Volume 29, 2019, <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1452178>

Rekomendacje kliniczne

- BSR/BHPR 2016 Denton CP, et al., BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis, Rheumatology (Oxford). 2016 Oct; 55 (10): 1906-10
- EDF 2018 Knobler R, et al., European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Developed by the Guideline Subcommittee "Scleroderma-Morphea" of the European Dermatology Forum 2018
- EULAR 2016 Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al., Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, Ann Rheum Dis. 2017 Aug; 76 (8): 1327-1339
- PTD 2017 Krasowska D, et al., Twardzina układowa – rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2: leczenie, Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2017, 104, 583–596

Pozostałe publikacje

- OT.422.29.2019 Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD-10: M34)
- Reumatologia Kliniczna Red. I. Zimmermann-Górska, *Reumatologia kliniczna*, Złota seria interny polskiej, PZWL 2009
- ChPL RoActemra Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135481/anx_135481_pl.pdf (data dostępu: 10.05.2019 r.)
- EPAR RoActemra https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/roactemra-epar-medicines-overview_pl.pdf (data dostępu: 17.05.2019 r.)

12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search (((((Roactemra) OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR (Atlizumab OR monoclonal antibody, MRA OR Actemra)) OR tocilizumab)) AND (("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma))	54
#12	Search ("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma)	28050
#11	Search Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma	28050
#10	Search "Scleroderma, Systemic"[Mesh]	19592
#8	Search (((Roactemra) OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR (Atlizumab OR monoclonal antibody, MRA OR Actemra)) OR tocilizumab	2631
#7	Search tocilizumab	2611
#6	Search Atlizumab OR monoclonal antibody, MRA OR Actemra	2628
#5	Search "tocilizumab" [Supplementary Concept]	1498
#2	Search Roactemra	19

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Roactemra.ab,kw,ti.	44
#2	tocilizumab/	9603
#3	(Actemra or actemra 200 or atlizumab or lusenex or r 1569 or r1569 or roactemra).ab,kw,ti.	133
#4	systemic sclerosis/	23673
#5	(Generalized scleroderma or progressive scleroderma or progressive sclerosis,systemic or progressive systemic sclerosis or scleroderma, generalized or scleroderma, progressive or scleroderma, systemic or sclerosis,progressive systemic or sclerosis,systemic or sclerosis,systemic progressive or systemic progressive sclerosis or systemic scleroderma or systemic sclerosis,progressive).ab,kw,ti.	3067
#6	4 or 5	24528
#7	1 or 2 or 3	9634
#8	6 and 7	275

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Roactemra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75
#2	(actemra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#3	(tocilizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	887
#4	#1 OR #2 OR #3	893
#5	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] this term only	425
#6	(Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3129
#7	(systemic sclerosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2963
#8	#5 OR #6 OR #7	3129
#9	#4 AND #8	35