



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Tocilizumab
w ramach programu lekowego B.75
w leczeniu pacjentów
z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)
we wskazaniach:
odmiennych niż wskazane w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.33.2024

Data ukończenia: 26.07.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|----------------------------------|--|
| ACR | American College of Rheumatology |
| AE | zdarzenie niepożądane (ang. Adverse Event) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| BSR | British Society for Rheumatology |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CRP | białko C-reaktywne |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| EULAR | European Alliance of Associations for Rheumatology |
| FDA | Amerykańskiej Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration) |
| GCA | olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis) |
| GKS | glikokortykosteroidy |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| IS | istotność statystyczna |
| i.v. | podanie dożylnie |
| KK | Konsultant Krajowa |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301) |
| LVV | zapalenie dużych naczyń (ang. large vessel vasculitis) |
| MTX | metotreksat |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NSR | Norwegian Society of Rheumatology |
| OB | odczyn Biernackiego |
| PL | program lekowy |
| PLC | placebo |
| PMR | polimialgia reumatyczna |
| RCT | badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial) |
| SAE | ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. Serious Adverse Event) |
| s.c. | podanie podskórne |
| TAK | zapalenie tętnic Takayasu |
| TOC/TCZ | tocilizumab |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 UoR |
| UE | Unia Europejska |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji (UoR) | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146). |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 6 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 6 |
| 2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym | 7 |
| 3. Problem zdrowotny | 10 |
| 3.1. Problem zdrowotny..... | 10 |
| 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 11 |
| 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne | 12 |
| 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii..... | 12 |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią | 13 |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne..... | 13 |
| 5. Opinie ekspertów klinicznych | 14 |
| 6. Rekomendacje kliniczne | 15 |
| 7. Wskazanie dowodów naukowych | 20 |
| 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 20 |
| 7.2. Opis badań włączonych do analizy | 20 |
| 7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa | 21 |
| 7.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 21 |
| 7.3.1.1. Badania pierwotne | 21 |
| 7.3.1.2. Badania wtórne | 23 |
| 7.3.2. Komentarz do analizy klinicznej..... | 24 |
| 7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 25 |
| 7.3.3.1. Dodatkowe wyszukiwanie niesystematyczne | 25 |
| 7.3.3.2. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla tocilizumabu wg ChPL RoActemra | 27 |
| 7.3.3.3. Ocena bezpieczeństwa tocilizumabu na podstawie URPL, EMA i FDA..... | 27 |
| 7.3.3.4. Baza WHO – VigiBase..... | 28 |
| 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 29 |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 29 |
| 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 29 |
| 9. Kluczowe informacje i wnioski | 31 |
| 10. Źródła..... | 34 |
| 11. Załączniki..... | 36 |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 36 |
| 11.2. Projekt programu lekowego B.75. | 39 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

04.07.2024

PLR2.4506.10.2024.DG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Tocilizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu pozarejestacyjnym „Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)” w ramach programu lekowego. B.75. LECZENIE PACJENTÓW Z UKŁADOWYMI ZAPALENIAMI NACZYŃ (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8).

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

- Tocilizumab.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) oraz w związku z art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm., pismem znak PLR2.4506.10.2024.DG (data wpływu do AOTMiT: 04.07.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność zastosowania:

- tocilizumabu (TOC/TCZ) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

we wskazaniu pozarejestryjnym:

- „Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)”

w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów klinicznych oraz przeprowadzony przegląd systematyczny. Analizę wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców została oparta o opinię eksperta klinicznego i dane NFZ.

Jednocześnie, pismami z dnia 04.07.2024 r. znak PLR2.4506.9.2024.PT i PLR2.4506.9.2024.DG (data wpływu do AOTMiT: 04.07.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenia dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych, w zakresie możliwości stosowania rytuksymabu w leczeniu pacjentów chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) w ramach PL B.75.

Kompleksowo zmiany wprowadzono do programu B.75 pod nową nazwą „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)” stanowiącego załącznik do niniejszego opracowania. Ocena zmian dot. zastosowania rytuksymabu zostanie przeprowadzona w oddzielnych raportach (nr OT.422.0.32.2024 i OT.422.1.32.2024).

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono propozycje zmiany zapisów do programu lekowego B.75 „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)” [obecnie pod nazwą: „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”. Zmiana polega na dodaniu części nr II programu dotyczącego leczenia pacjentów z leczenia pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (ang. giant cell arteritis, GCA).

Tabela 1. Proponowana treść programu lekowego B.75 w zakresie leczenia pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)

| LECZENIE PACJENTÓW Z OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM ZAPALENIEM TĘTNIC (GCA) |
|---|
| Świadczeniobiorcy |
| <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie:</p> <p>Tocilizumabem – pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie GCA ustalone na podstawie aktualnie obowiązujących kryteriów; 2) brak remisji lub utrata remisji uzyskanej po zastosowaniu standardowej terapii, w tym z użyciem glikokortykosteroidów lub występowanie istotnych działań niepożądanych bądź przeciwwskazań do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach; 3) aktywna postać choroby definiowana jako występowanie co najmniej jednego z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> 3.1) klinicznych objawów GCA z lub bez podwyższonych wartości parametrów zapalnych: OB \geq 30mm/h i/lub CRP \geq 1 mg/dl (10 mg/l) lub 3.2) cechy aktywnego zapalenia tętnic w badaniu obrazowym (PET, MRI, TK, USG). 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni tocilizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Pacjent, który osiągnął adekwatną odpowiedź na leczenie tocilizumabem i lekarz prowadzący podjął decyzję o zakończeniu lub wstrzymaniu leczenia, w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby lub w celu podtrzymania remisji, może mieć wznowione leczenie bez wstępnej kwalifikacji po uprzednim zgłoszeniu w SMPT.</p> <p>W sytuacji, gdy stan kliniczny pacjenta jest rozbieżny z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności terapii, jednak możliwe jest jego zabezpieczenie Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o włączeniu pacjenta do programu w celu zapobiegania utracie życia lub powstania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, stosując jednocześnie dodatkowe środki bezpieczeństwa zaordynowane przez lekarza prowadzącego, zgodnie z przyjętą praktyką lekarską lub wytycznymi klinicznymi.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Cykl leczenia tocilizumabem trwa do 12 miesięcy (13 podań leku) z możliwością przedłużenia leczenia po odnotowaniu tego faktu w SMPT przez lekarza prowadzącego.</p> <p>Lekarz może podjąć decyzję o wstrzymaniu leczenia w programie w przypadku uzyskania trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza może być bezpiecznie kontrolowana z zastosowaniem standardowej terapii.</p> <p>3. Kryteria oceny skuteczności leczenia</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako: ustąpienie lub istotne zmniejszenie objawów klinicznych GCA i obniżenie wyjściowo podwyższonych parametrów zapalnych (OB, CRP) stwierdzone po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) terapii.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu; 2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; |

- 4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;
- 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Schemat dawkowania leków w programie

1. Dawkowanie

Dawkowanie tocilizumabu w postaci dożylnej w leczeniu GCA:

Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała.

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

1. Badania przy kwalifikacji do programu

- 1) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC);
- 2) oznaczenie płytek krwi (PLT);
- 3) oznaczenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;
- 4) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);
- 5) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);
- 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 9) oznaczenie wskaźnika eGFR;
- 10) badanie ogólne moczu;
- 11) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli wskazane);
- 12) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;
- 13) oznaczenie przeciwciał anti-HBc total;
- 14) oznaczenie antygenu HBs;
- 15) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;
- 16) elektrokardiografia (EKG);
- 17) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (wynik do 6 miesięcy przed kwalifikacją);
- 18) wykonanie testu Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.

2. Badania przy wznowieniu leczenia w programie

- 1) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC);
- 2) oznaczenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;
- 3) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);
- 4) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);
- 7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 8) oznaczenie wskaźnika eGFR;
- 9) badanie ogólne moczu;
- 10) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli dotyczy);
- 11) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;
- 12) oznaczenie antygenu HBs;
- 13) elektrokardiografia (EKG);
- 14) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (do 6 miesięcy przed podaniem leku).

Obligatoryjnie należy wykonać badania pkt. 1-10. Pozostałe badania do decyzji lekarza prowadzącego

3. Monitorowanie terapii tocilizumabem

- 1) morfologia krwi z rozmazem z oznaczeniem płytek krwi (PLT) oraz bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC);
- 2) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;
- 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowa (AST);
- 5) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);
- 6) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);
- 7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;

Badania wykonuje się po 3 i 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc), a następnie co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia podawania leku wraz z oceną skuteczności zastosowanej terapii w oparciu o ocenę aktywności choroby na podstawie występowania klinicznych objawów GCA i wartości parametrów zapalnych OB i CRP.

Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności leczenia zawartych w punkcie 3 *Kryteria oceny skuteczności leczenia*;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis, GCA) to martwicze zapalenie dużych i średnich naczyń prowadzące do ich odcinkowych zwężeń i okluzji, a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów. Najczęstszą postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń, występującą u ok. 75% chorych, jest zapalenie tętnicy skroniowej. GCA jest najpowszechniejszą formą zapalenia naczyń, która może powodować krytyczne niedokrwienie i dlatego uważa się je za stan nagły wymagający pilnej interwencji. W przebiegu choroby nawet u 1/5 pacjentów dochodzi do utraty wzroku, czemu może zapobiec wczesne rozpoznanie i podjęcie leczenia.

Epidemiologia

GCA występuje głównie u osób w wieku powyżej 50 lat. Najczęściej odnotowywano zachorowania w krajach skandynawskich (zapadalność >20/100 tys. osób > 50 roku życia). Zapadalność w Polsce wyniosła 3/100 tys. osób powyżej 50 lat (wynik ekstrapolowany na podstawie danych dla województwa zachodniopomorskiego w 2016 roku). Choroba mniej więcej dwukrotnie częściej dotyczy kobiet.

Etiologia i patogenezą

Do rozwoju GCA dochodzi prawdopodobnie na skutek współistnienia predyspozycji genetycznej i czynników środowiskowych, prowadzących początkowo do zaburzeń wrodzonego układu odporności (ze znaczeniem cytokin zapalnych, takich jak IL-1 i IL-6), a następnie dysregulacji odpowiedzi nabytej. Obserwowane są rzadkie przypadki bez uchwytne podwyższonych parametrów zapalnych. Główną rolę w patogenezie choroby przypisuje się T-zależnej odpowiedzi komórkowej. Pewną rolę w indukcji procesu chorobowego odgrywają zakażenia (m.in. *Herpes zoster*, *Parvovirus B19*, *Chlamydia*), które z udziałem receptorów TLR (biorących udział w przetwarzaniu antygenów drobnoustrojów) inicjują nieprawidłową odpowiedź zapalną w ścianach naczyń. Objawy kliniczne wynikają z niedokrwienia obszarów zaopatrywanych zajętej tętnicami, rzadziej z powstawania tętniaków w zmienionej zapalnie aorticie oraz współistniejącego uogólnionego stanu zapalnego.

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby wymaga potwierdzenia zapalenia tętnic. Wśród nadal obowiązujących znajdują się kryteria klasyfikacyjne ACR z 1990 r. uwzględniające badanie palpacyjne tętnic skroniowych. Spełnienie ≥ 3 z 5 kryteriów wg ACR (różnicuje GCA z innymi zapaleniami naczyń): wiek ≥ 50 lat; pojawienie się zlokalizowanego bólu głowy; bolesność uciskowa tętnicy skroniowej lub jej osłabione tętnienie; OB ≥ 50 mm/h; dodatni wyniki biopsji tętnicy. Za złoty standard uważa się biopsję tętnicy skroniowej. Natomiast coraz więcej rozpoznań ustala się na podstawie badań obrazowych tętnic oraz badań krwi (CRP, fibrynogen, OB).

Leczenie

Chorych w wieku ≥ 50 lat z ostrymi lub podostrymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi GCA oraz zwiększeniem stężeń parametrów zapalenia (CRP, fibrynogenu) lub przyspieszeniem OB traktuje się jako stan nagły i kieruje do specjalisty/ośrodka specjalistycznego w celu dalszego postępowania diagnostycznego i leczniczego. Opóźnienie leczenia może prowadzić do poważnych powikłań, w tym ślepoty i udarów mózgu.

Leczeniem z wyboru są glikokortykosteroidy (GKS). Na początku leczenia stosuje się duże dawki GKS: 40-60 mg/d prednizonu lub inny GKS w równoważnej dawce, aż do uzyskania poprawy klinicznej i normalizacji parametrów zapalnych, nie krócej niż jeden miesiąc. Następnie należy powoli redukować dawkę GKS do minimalnej dawki skutecznej. W razie objawów ocznych na początku choroby należy zastosować metyloprednizolon dożylnie. Leczenie jest długotrwałe (najczęściej 1–2 lata, czasem do końca życia), dlatego konieczne jest zapobieganie powikłaniom przewlekłej kortykoterapii. Konieczna jest m.in. prewencją osteoporozy. U chorych szczególnie zagrożonych wystąpieniem powikłań terapii GKS (np. chorych na cukrzycę lub osteoporozę) można rozważyć dołączenie tocilizumabu lub metotreksatu w celu zmniejszenia dawki GKS.

U chorych z nasilającymi się objawami niedokrwienia kończyny lub narządów wewnętrznych zaleca się przede wszystkim intensyfikację leczenia immunosupresyjnego, a nie leczenie operacyjne.

Źródła: Raport AOTMiT OT.422.14.2020, wytyczne kliniczne ACR 2021 oraz EULAR 2024, artykuł Medycyny Praktycznej – Guła 2021

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wg ankietowanego eksperta klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji – Opinia Eksperta

| Ekspert kliniczny | Podsumowanie opinii |
|---|--|
| prof. Brygida Kwiatkowska KK w dziedzinie reumatologii | Epidemiologia |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Obecna liczba chorych z GCA w Polsce: ok. 2000 osób powyżej 50 r.ż. • Liczba nowych zachorowań na GCA w ciągu roku w Polsce: ok. 7/100 tys. osób powyżej 50 r.ż. • Odsetek osób, u których tocilizumab byłby stosowany po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej: 10-20%, tj. ok. 90 chorych na rok <p><i>Oszacowania własne na podstawie danych literaturowych: Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. Arthritis Res Ther. 2021 Mar 11;23(1):82.</i></p> |

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab)

| | |
|--|---|
| Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna | L04AC07; Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin |
| Substancja czynna | tocilizumab |
| Zarejestrowane wskazania | <p>- leczenie w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonym dotychczas za pomocą MTX</p> <p>- leczenie w skojarzeniu z metotreksatem (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).</p> <p>- w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u osób dorosłych otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagającym tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej,</p> <p>- w zmniejszaniu szybkości postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej podczas podawania w skojarzeniu z metotreksatem</p> <p>- w leczeniu czynnego, uogólnionego, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u dzieci w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Produkt leczniczy Tyenne 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>- leczenie w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u dzieci w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX</p> <p>- leczenie w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub jeśli kontynuacja MTX nie jest wskazana</p> <p><u>Dodatkowo dla postaci podawanej podskórnice:</u> Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.</p> |
| Zakres wskazań objętych refundacją | <p>W ramach programów lekowych:</p> <p>B.33. „LECZENIE CHORYCH Z AKTYWNAJĄ POSTACIĄ REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (ICD-10:M05, M06, M08)</p> |
| Dawkowanie | <p><u>Chorzy na RZS</u> Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie (podanie dożylnie).</p> <p><u>Dla postaci leku podawanej podskórnice</u> Dawkowanie Zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórnice raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem GKS w malejących dawkach. Produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów. Produkt leczniczy w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby. W związku z przewlekłym charakterem GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór pacjenta. Pominięta dawka W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego podawanego cotygodniowo podskórnice w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia, należy przyjąć lek w kolejnym zaplanowanym dniu. Jeśli pacjent pominię dawkę produktu leczniczego podawanego podskórnice co drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy natychmiastowo przyjąć pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę leku w kolejnym planowanym dniu.</p> |
| Droga podania | Podanie dożylnie |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczym 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. |
| Dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 r. Data zarejestrowania w leczeniu pacjentów z GCA (postać podskórna): 18 września 2017 r. (decyzja Komisji). |

Źródła: ChPL Roactemra; https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/roactemra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 25.07.2024 r.]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji dotyczących zasadności refundacji produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję czynną (tocilizumab) w leczeniu GCA.

Tabela 4. Stanowiska Rady przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję czynną

| Nr i data stanowiska/rekomendacji | Opinia |
|--|--|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2020 z dnia 2 marca 2020 roku ORP/45 do zlecenia 37/2020¹ | Rada Przejrzystości uważała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6) |
| Opinia nr. 20/2020 z dnia 6 marca 2020 r. do zlecenia 37/2020² | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaopiniowała pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2018 z dnia 1 października 2018 roku³ | Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, kod EAN: 5902768001075, w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem dokonania zmian w programie lekowym. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. |
| Rekomendacja nr 91/2018 z dnia 3 października 2018 r.⁴ | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”. |

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych można wskazać, iż alternatywą dla tocilizumabu może być metotreksat, a także, iż tocilizumab może być stosowany jako terapia dodana do leczenia za pomocą glikokortykosteroidów.

W opinii eksperta klinicznego [Konsultant Krajowy w dz. reumatologii – prof. Brygida Kwiatkowska] obecnie u pacjentów z GCA w przypadku nawrotu stosuje się glikokortykosteroidy w dużych dawkach i metotreksat. Przy czym ekspertka zaznaczyła, że objęcie refundacją ocenianej technologii nie wpłynie na odsetek pacjentów stosujących ww. technologie lekowe.

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/037/ORP/U_9_67_200302_o_45_RoActemra_tocilizumab_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 25.07.2024 r.]

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/037/REK/rdtl_20_2020_roactemra_zaczerniona.pdf [dostęp: 25.07.2024 r.]

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/134/SRP/U_36_422_181001_stanowisko_93_RoActemra_w_ref.pdf [dostęp: 25.07.2024 r.]

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/134/REK/RP_91_2018_RoActemra.pdf [dostęp: 25.07.2024 r.]

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano jedną opinię ekspercką od prof. Brygidy Kwiatkowskiej [Konsultant Krajowej (KK) w dziedzinie reumatologii], w sprawie zastosowania tocilizumabu we wskazaniu pozarejestracyjnym – leczenie pacjentów z olbrzymiomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) – w ramach programu lekowego. B.75.

Konsultant nie zgłosiła żadnych uwag do proponowanego programu lekowego. Podkreśla jednak, że szczególną subpopulacją, która może skorzystać z uwzględnienia tocilizumabu w przedmiotowym programie są pacjenci z bardzo dużym ryzykiem całkowitej utraty wzroku, z przeciwwskazaniem do długotrwałego stosowania dużych dawek GKS oraz chorzy z ciężkim zajęciem/zapaleniem aorty i jej odgałęzień. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe odpowiedzi w zakresie przedmiotowego tematu.

Tabela 5. Opinie eksperckie dotyczące uwzględnienia tocilizumabu w proponowanym programie lekowym

| Ekspert kliniczny | Podsumowanie opinii |
|---|---|
| prof. Brygida Kwiatkowska KK w dz. reumatologii | Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Istotny klinicznie punkt końcowy: ustąpienie lub istotne zmniejszenie objawów klinicznych GCA i obniżenie wyjściowo podwyższonych parametrów zapalnych (OB.,CRP) stwierdzone po 6 miesiącach • Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: zmniejszenie OB. i CRP min. o 50% po 3 mies. terapii. |
| | Technologie opcjonalne do wnioskowanej |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Glikokortykosteroidy (GKS) w dużych dawkach (technologia najtańsza, stosowana obecnie u wszystkich pacjentów z GCA) • Metotreksat (stosowany obecnie u 20% pacjentów z GCA) W obu przypadkach, w opinii KK, udział terapii nie zmieni się w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii. |
| | Proponowane dawkowanie i częstotliwość podania dla tocilizumabu w GCA |
| | <ul style="list-style-type: none"> • 8 mg/kg masy ciała dożylnie co 4 tygodnie (<i>przyp analityka: zgodne z treścią projektu programu lekowego</i>) |
| | Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania tocilizumabu w GCA |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z bardzo dużym ryzykiem całkowitej utraty wzroku; • Chorzy z przeciwwskazaniem do długotrwałego stosowania dużych dawek GKS; • Chorzy z ciężkim zajęciem/zapaleniem aorty i jej odgałęzień |
| | Uwagi do proponowanego programu lekowego |
| | Ekspert nie zgłasza żadnych uwag do treści projektu programu lekowego. |

CRP, białko C-reaktywne; GCA, olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic; GKS, glikokortykosteroidy; KK, Konsultant Krajowa; OB, odczyn Biernackiego

6. Rekomendacje kliniczne

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA), w dniu 18.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących źródłach:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<https://www.reumatologia.pttr.net.pl/>);
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>);
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>);
- European Alliance of Associations for Rheumatology (<https://www.eular.org/>);
- French Society for Rheumatology (<https://sfr.larhumatologie.fr/>);
- International League of Associations for Rheumatology (<http://www.ilar.org/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google i Google Scholar. Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano dokumenty europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych, pochodzących z ostatnich pięciu lat. Podczas wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: „olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic”, „giant cell arteritis”, „GCA therapy”, „GCA therapy guidelines”, „GCA treatment guidelines”.

Odnaleziono pięć publikacji (EULAR 2024, NSR 2023, ACR 2021, EULAR 2020, BSR 2020) dotyczących leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA), w których m.in. przedstawiono stanowisko dotyczące stosowania tocilizumabu. Jedynie wytyczne amerykańskie (ACR 2021) odnoszą się do dożylnego stosowania tocilizumabu, w pozostałych dokumentach zalecenia dotyczyły głównie tocilizumabu podawanego podskórnie.

Wytyczne ogólnoeuropejskie (EULAR 2020) oraz norweskie (NSR 2023) wskazują, że tocilizumab w monoterapii może być stosowany w wybranej grupie pacjentów z GCA (wg EULAR u osób z chorobą oporną, nawrotową, z obecnością lub zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GKS; wg NSR, jeśli pacjent nie toleruje metotreksatu lub ma chorobę oporną/nawracającą). Alternatywą dla tocilizumabu może być ww. metotreksat (MTX).

Amerykańskie wytyczne (ACR 2021) podkreślają, że w przypadku nawrotu z objawami niedokrwienia narządów wewnątrzczaszkowych należy zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów (GKS) i dołączyć tocilizumab.

Z kolei wytyczne brytyjskie BSR 2020 sugerują, że terapię tocilizumabem można rozważyć w połączeniu ze zmniejszaniem dawki GKS, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem toksyczności GKS lub u których nastąpił nawrót GCA.

Wyżej wspomniane wytyczne zgodnie wskazują, że standardem postępowania są głównie GKS, natomiast dodanie tocilizumabu do leczenia pacjenta z GCA może być szczególnie istotne w przypadku redukcji działań niepożądanych związanych z toksycznością GKS oraz w przypadku niezyskania remisji po leczeniu GKS.

Najnowsze wytyczne ogólnoeuropejskie EULAR 2024 nie odnoszą się bezpośrednio do rekomendowanych opcji terapeutycznych w GCA. Podkreślają jednak, że głównym celem leczenia GCA powinno być osiągnięcie remisji (brak objawów klinicznych i stanu zapalnego) oraz zapobieganie niedokrwieniu tkanek i uszkodzeniom naczyń. W wyborze leczenia należy zwrócić szczególną uwagę na ciężkość i aktywność choroby oraz obecność chorób współistniejących. Aktywność choroby w GCA należy monitorować regularnie (co 1-4 tyg. do osiągnięcia remisji, a w przypadku pacjentów w stabilnej remisji w trakcie terapii w dłuższych odstępach czasu (np. od 3 do 6 miesięcy). Podobnie wytyczne ACR 2021 wskazują na potrzebę regularnego, długotrwałego monitorowania, szczególnie chorych na GCA w remisji klinicznej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| EULAR 2024 (Europa) | <p>Zalecenia przedstawiają wyniki konsensusu eksperckiego (29 ekspertów z 10 krajów) w oparciu o przegląd systematyczny badań w zakresie koncepcji "treat to target" w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) i polimialgii reumatycznej (PMR).</p> <p>Zalecenia ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie kliniczne w GCA i w PMR powinno być prowadzone ze świadomością, że są to ściśle powiązane ze sobą stany w spektrum chorób zapalnych i mogą występować oddzielnie, jednocześnie lub w sekwencji czasowej (LoA: 9,8; zgodność 96,3%); |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • GCA jest nagłym przypadkiem medycznym ze względu na bezpośrednie ryzyko utraty wzroku i innych zdarzeń niedokrwiennych, dlatego też wymaga natychmiastowego leczenia, które zwykle wymaga współpracy wielodyscyplinarnej (LoA: 9,9; zgodność: 100%); • Pacjentom należy zapewnić dostęp do informacji na temat GCA i PMR, w tym klinicznych cech choroby, zgłaszanych przez pacjentów wyników (ang. patient-reported outcomes), potencjalnych powikłań, korzyści i ryzyka związanego z leczeniem, a także istotnych chorób współistniejących (LoA: 9,7; zgodność: 96,3%); • Postępowanie w GCA i PMR powinno opierać się na wspólnym podejmowaniu decyzji przez odpowiednio poinformowanego pacjenta i lekarza (LoA: 9,8; zgodność 100%); • Leczenie GCA i PMR powinno mieć na celu maksymalizację jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez kontrolę objawów, zapobieganie powikłaniom związanym z chorobą i minimalizowanie niepożądanych skutków związanych z leczeniem, biorąc pod uwagę istotne choroby współistniejące (LoA: 9,9; zgodność 100%). <p>Zalecenia dot. postępowania terapeutycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Głównym celem leczenia GCA i PMR powinna być remisja choroby definiowana jako brak objawów klinicznych i stanu zapalnego (LoE: 5; LoA: 9,6; zgodność: 96,3%); • Leczenie GCA powinno również mieć na celu zapobieganie niedokrwieniu tkanek i uszkodzeniom naczyń (LoE: 5; LoA: 9,9; zgodność: 100%); • Wybór leczenia w GCA i PMR powinien opierać się na ciężkości i aktywności choroby, obecności istotnych chorób współistniejących i potencjalnych czynnikach predykcyjnych wyników, natomiast leczenie należy modyfikować w razie potrzeby w trakcie obserwacji (LoE: 5; LoA: 9,9; zgodność: 100%); • Choroby współistniejące mogą mieć wpływ na ocenę celu leczenia i należy je wziąć pod uwagę przed ewentualnymi modyfikacjami leczenia (LoE: 5; LoA: 9,8; zgodność: 100%); • Po osiągnięciu remisji należy ją utrzymywać, stosując minimalną skuteczną dawkę leku (LoE: 5; LoA: 9,9; zgodność: 100%); remisję bez leków można osiągnąć u części pacjentów (LoE: 2; LoA: 9,9; zgodność: 100%); • Aktywność choroby w GCA i PMR należy monitorować regularnie, co 1–4 tygodnie aż do osiągnięcia remisji, a w przypadku pacjentów w stabilnej remisji w trakcie terapii w dłuższych odstępach czasu (np. od 3 do 6 miesięcy); monitorowanie pacjentów po zakończeniu terapii należy omawiać indywidualnie (LoE: 5; LoA: 9,8; zgodność: 100%). <p>Wytyczne nie odnoszą się do rekomendowanego schematu leczenia w zakresie GCA. Podkreślają jednak, że w ramach praktyki klinicznej stosowane są głównie glikokortykosteroidy (GKS) jako standard leczenia, pomimo wysokiej toksyczności (u 85% pacjentów), występowania objawowego nawrotu choroby i istnienia często chorób współistniejących, które mogą się pogorszyć w wyniku terapii GKS. Wytyczne wskazują jednak na dobrze prognozujące wyniki w zakresie terapii metotreksatem w skojarzeniu z GKS oraz tocilizumabem z większymi wskaźnikami remisji niż placebo czy aktualna praktyka GKS.</p> <p>*Koncepcja „<i>treat to target</i>” pozwala na ustalenie celu postępowania terapeutycznego, którym jest remisja lub niska aktywność choroby. Kładzie też nacisk na wspólne podejmowanie decyzji terapeutycznych z pacjentem, ścisłą kontrolę/monitorowanie aktywności choroby i dostosowywanie leczenia do aktualnych potrzeb.</p> <p><u>Siła rekomendacji/zaleceń:</u></p> <p><i>Poziom dowodów (LoE) opracowany zgodnie z zasadami Oxford Centre for Evidence-based Medicine z 2011 r., tj. LoE 2 oznacza zalecenie oparte o randomizowane badania lub badania obserwacyjne ze znaczącym efektem; LoE 5 oznacza wnioskowanie oparte na mechanizmie leczenia/choroby, tj. interwencja daje pacjentowi istotny kliniczny wynik.</i></p> <p><i>Poziom konsensusu, tj. LoA, wskazuje na średnią wyników 0-10 (przy czym 0 oznacza „całkowicie się nie zgadzam” a 10 = „całkowicie się zgadzam”), a także na odsetek członków zespołu zadaniowego, którzy wyrazili zgodę ≥8; tj. np. 27/29 (93,1%) członków zespołu zadaniowego wyraziło zgodę na uznanie danego zalecenia.</i></p> |
| EULAR 2020 (Europa) | <p>Zalecenia przedstawiają wyniki konsensusu eksperckiego (20 ekspertów z 13 krajów) w oparciu o przegląd systematyczny doniesień naukowych celem aktualizacji zaleceń w zakresie leczenia zapaleń dużych naczyń (ang. large vessel vasculitis, LVV), w tym zapalenia tętnic Takayasu (TAK) oraz ołbrzymiomórkowego zapalenia tętnic (GCA).</p> <p>Poniżej przedstawiono jedynie zalecenia odnoszące się do GCA.</p> <p>Zalecenia dot. postępowania terapeutycznego w GCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkich pacjentów, u których występują objawy sugerujące GCA, należy pilnie skierować do zespołu specjalistów w celu dalszej wielodyscyplinarnej diagnostyki i leczenia (LoE: 2b; LoA: 9,2; zgodność: 91%); • Terapię wysokimi dawkami GKS (odpowiednik prednizonu 40-60 mg/dobę) należy rozpocząć natychmiast w celu wywołania remisji w aktywnym GCA (LoE: 4; LoA: 9,8; zgodność: 100%). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------------|---|
| | <p>W przypadku uzyskania kontroli choroby zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS do dawki docelowej 15-20 mg/dobę w ciągu 2–3 miesięcy, a po roku do ≤ 5 mg/dobę w przypadku GCA (LoE: 5; LoA: 9,5; zgodność: 87%);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia wspomagająca przy zastosowaniu tocilizumabu powinna być stosowana u wybranych pacjentów z GCA (choroba oporna/nawracająca, obecność lub zwiększone ryzyko działań niepożądanych lub powikłań związanych z GKS) (LoE: 1b; LoA: 9,4; zgodność: 100%); • Metotreksat może być stosowany jako alternatywa w ww. przypadku (LoE: 1a; LoA: 9,4; zgodność: 100%). <p><u>Sila rekomendacji/zaleceń:</u> <i>Poziom wiarygodności dowodów naukowych (tj. LoE): 1a – dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją; 1b – dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją; 2a – dowody uzyskane z jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji; 2b – dowody uzyskane z co najmniej jednego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego; 3 – dowody uzyskane z badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy opisy przypadków; 4 – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych.</i> <i>Poziom konsensusu, tj. LoA, wskazuje na średnią wyników 0-10 (przy czym 0 oznacza „całkowicie się nie zgadzam” a 10 = „całkowicie się zgadzam”), a także na odsetek członków zespołu zadaniowego, którzy wyrazili zgodę ≥ 8; tj. np. 27/29 (93,1%) członków zespołu zadaniowego wyraziło zgodę na uznanie danego zalecenia.</i></p> |
| <p>NSR 2023 (Norwegia)</p> | <p>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wypracowanego przez grupę roboczą w zakresie GCA. Wytyczne powstały na podstawie przeglądu dostępnych dowodów i w oparciu o opublikowane dokumenty wytycznych europejskich (EULAR) oraz brytyjskich (British Society for Rheumatology, BSR).</p> <p>Zalecenia dot. postępowania terapeutycznego w GCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć leczenie od 40 mg prednizolonu na dobę u pacjentów bez objawów wzrokowych, a w przypadku ich wystąpienia od 60 mg/dobę (można rozważyć pojedynczą dawkę 500 mg metyloprednizolonu dożylnie). • W przypadku niewielkiego nawrotu należy zwiększyć dawkę prednizolonu do ostatniej skutecznej dawki. • W przypadku choroby opornej na leczenie lub poważnego nawrotu należy rozpocząć leczenie metotreksatem (MTX) 20 mg/tydzień podskórnym lub rozważyć leczenie tocilizumabem 162 mg/tydzień podskórnym, jeśli pacjent nie toleruje lub ma chorobę oporną lub nawracającą podczas leczenia MTX. • Badania kontrolne należy przeprowadzać co miesiąc aż do osiągnięcia remisji, a następnie po 3 miesiącach, 6 miesiącach i raz w roku. |
| <p>ACR 2021 (Ameryka)</p> | <p>Zalecenia powstały celem zapewnienia opartych na dowodach rekomendacji dotyczących leczenia GCA i TAK jako przykładów LVV. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury a do oceny jakości dowodów zastosowano metodologię GRADE. Zalecenia zostały opracowane przez panel głosujący, w którego skład weszli reumatolodzy i pacjenci. Każde zalecenie wymagało $\geq 70\%$ konsensusu.</p> <p>Zalecenia dot. postępowania terapeutycznego w GCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Głównym celem leczenia jest uzyskanie remisji całkowitej choroby, czyli stanu, w którym pacjent nie ma objawów chorobowych oraz normalizują się wyniki badań. • U chorych z nowo rozpoznanym GCA warunkowo zaleca się zastosowanie GKS (<i>zalecenie warunkowe</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ w dużej dawce doustnie, a nie w pulsach i.v., jeśli nie ma objawów niedokrwienia w obrębie czaszki (<i>poziom dowodów: bardzo niski do niskiego</i>); ○ i.v. w pulsach, a nie doustnie w dużej dawce w przypadku zagrożenia utraty wzroku (<i>poziom dowodów: bardzo niski</i>); ○ doustnie w skojarzeniu z tocilizumabem, a nie w monoterapii (<i>poziom dowodów: niski do wysokiego</i>); ○ doustnie w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym, a nie w monoterapii w przypadku zajęcia dużych tętnic pozaczaszkowych (<i>poziom dowodów: bardzo niski do niskiego</i>); ○ doustnie w dużej, a nie średniej dawce (<i>poziom dowodów: bardzo niski do niskiego</i>); ○ doustnie codziennie, a nie co drugi dzień (<i>poziom dowodów: niski</i>). • Optymalny czas stosowania GKS nie jest znany i należy go uzależnić od wartości i preferencji chorego (<i>poziom dowodów: niski do umiarkowanego</i>); • U chorych z nawrotem choroby warunkowo zaleca się (<i>zalecenie warunkowe</i>) <ul style="list-style-type: none"> ○ dodanie innego leku immunosupresyjnego, jeśli do nawrotu doszło w czasie stosowania średniej lub dużej dawki GKS; |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie dawki GKS i dodanie innego leku immunosupresyjnego, a nie samo zwiększenie dawki GKS, jeśli występują objawy niedokrwienia narządów wewnętrznych; ○ zwiększenie dawki GKS i dodanie tocilizumabu (dożylnie), a nie MTX, jeśli do nawrotu z objawami niedokrwienia narządów wewnętrznych doszło w czasie stosowania GKS. <ul style="list-style-type: none"> • U chorych zagrożonych utratą wzroku (prześciowym zaniewidzeniem lub podwójnym widzeniem) można rozważyć zastosowanie GKS i.v. w pulsach, choć dane dotyczące korzyści wynikających z takiego leczenia są sprzeczne. Taka terapia może zmniejszyć ryzyko nawrotu i zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania remisji. • U chorych bez objawów świadczących o zagrażającej utracie wzroku sugeruje się rozpoczęcie leczenia od GKS doustnie w dużej dawce z uwagi na większe ryzyko powikłań związanych z leczeniem pulsami i.v., w tym zakażeń, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku. • U chorych bez objawów niedokrwienych należy zastosować GKS w dużej dawce doustnie w celu szybkiego osiągnięcia kontroli choroby, a następnie stopniowo (w ciągu tygodni do miesięcy) zmniejszać dawkę. Dawkę średnią można zastosować u chorych, u których ryzyko wystąpienia skutków ubocznych GKS jest duże, a ryzyko utraty wzroku i innych powikłań GCA – małe. Dawka i czas leczenia zależą od objawów klinicznych, chorób współistniejących i stosowania leków zmniejszających dawkę GKS. • U chorych z nowo rozpoznany GCA należy rozważyć dodanie tocilizumabu, dzięki któremu można istotnie zmniejszyć niezbędną dawkę GKS. GKS można stosować także w skojarzeniu z metotreksatem albo w monoterapii. Wybór leczenia powinien zależeć od doświadczenia lekarza oraz stanu klinicznego i preferencji chorego. W razie nieskuteczności powyższych leków można rozważyć zastosowanie GKS z abataceptem. • U chorych z nowymi, utrzymującymi się lub nasilającymi się objawami wynikającymi z zajęcia tętnic pozaczaszkowych (chromanie kończyny, zmiany uwidocznione w badaniach obrazowych) do GKS należy dodać inny lek immunosupresyjny – tocilizumab, ewentualnie metotreksat (zwłaszcza jeśli chory nie może przyjmować tocilizumabu ze względu na nawracające zakażenia, perforację przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie albo zbyt wysoki koszt terapii). • U chorych na GCA w remisji klinicznej zaleca się długotrwałe monitorowanie kliniczne (silna rekomendacja). <p><i>Opracowanie wytycznych przy pomocy komentarza pochodzącego z portalu Medycyny Praktycznej: Goncerz, G., Milchert, M. 2023. Rozpoznanie i leczenie olbrzymiomórkowego zapalenia tętnic. Podsumowanie wytycznych American College of Rheumatology. Artykuł Medycyny Praktycznej. https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/304132,rozpoznanie-i-leczenie-olbrzymiomorkowego-zapalenia-tetnic-podsumowanie-wytycznych-american-college-of-rheumatology [dostęp 22.07.2024]</i></p> |
| BSR 2020 (UK) | <p>Zalecenia dot. zapewnienia wskazówek lekarzom w zakresie diagnostyki i leczenia GCA. Rekomendacje zostały oparte na dowodach naukowych (jeśli odnaleziono) oraz na konsensusie eksperckim, jeśli odnaleziono dowody nie wskazywały na jednoznaczną odpowiedź (skala 0-10). Do oceny jakości dowodów i siły zaleceń zastosowano metodologię GRADE („silna rekomendacja” lub „warunkowa rekomendacja”).</p> <p>Zalecenia dot. postępowania terapeutycznego w GCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których podejrzewa się GCA, powinni być natychmiast leczeni dużymi dawkami GKS (konsensus: 9,61). • Standardowa początkowa dawka GKS w przypadku GCA wynosi 40–60 mg doustnie prednizolonu na dobę (warunkowa rekomendacja; wysokiej jakości dowody, konsensus: 9,44); • Pacjenci z GCA z zaostrożoną lub sporadyczną utratą wzroku mogą początkowo otrzymywać 500 mg-1 g metyloprednizolonu dożylnie dziennie przez maksymalnie trzy kolejne dni przed rozpoczęciem doustnej terapii prednizolonem. Jeśli dożylna terapia nie jest możliwa do wdrożenia natychmiastowo, nie powinno to opóźnić rozpoczęcia doustnej terapii prednizolonem (warunkowa rekomendacja; wysokiej jakości dowody, konsensus: 9,0); • Dawkę GKS należy stopniowo zmniejszać do zera w ciągu 12–18 miesięcy, pod warunkiem, że nie nastąpi powrót objawów GCA, symptomów lub laboratoryjnych markerów stanu zapalnego. Szybsza redukcja dawki jest odpowiednia dla pacjentów z wysokim ryzykiem toksyczności GKS i/lub otrzymujących jednocześnie leki „oszczędzające” GKS tj. leki immunosupresyjne (warunkowa rekomendacja; bardzo niskiej jakości dowody, konsensus: 8,81); • Pacjentom należy przepisać pojedynczą dawkę GKS dziennie, a nie dawkowanie co drugi dzień lub dawkowanie podzielone dziennie (warunkowa rekomendacja; bardzo niskiej jakości dowody, konsensus: 9,53); • Nie rekomenduje się stosowania prednizonu o modyfikowanym uwalnianiu w leczeniu GCA (niewystarczające dowody; konsensus: 9,72); |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • MTX może być rozważany w przypadku GCA, w połączeniu ze zmniejszaniem dawki GKS, u pacjentów z wysokim ryzykiem toksyczności GKS lub u których nastąpił nawrót. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić jakikolwiek inny doustny środek immunosupresyjny w przypadku GCA, w tym azatioprynę, leflunomid lub mykofenolan mofetylu (warunkowa rekomendacja; niskiej jakości dowody, konsensus: 8,92); • Tocilizumab można rozważyć w przypadku GCA, w połączeniu ze zmniejszaniem dawki GKS, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem toksyczności GKS lub u których nastąpił nawrót. Inhibitory TNF nie są zalecane w przypadku GCA (silna rekomendacja; umiarkowanej jakości dowody, konsensus: 9,61); • Rutynowe stosowanie leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych w przypadku GCA nie jest zalecane (niewystarczające dowody; konsensus: 9,28); • Rutynowe stosowanie leków obniżających poziom cholesterolu, takich jak statyny, w przypadku GCA nie jest zalecane (niewystarczające dowody; konsensus: 9,53). |

ACR, American College of Rheumatology; BSR, British Society for Rheumatology; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GCA, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic; GKS, glikokortykosteroidy; i.v., dożylnie; LVV, zapalenie dużych naczyń (ang. large vessel vasculitis); MTX, metotreksat; NSR, Norwegian Society of Rheumatology; PMR, polimialgia reumatyczna; TAK, zapalenie tętnic Takayasu

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analizy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u pacjentów z GCA we wskazaniu zgodnym z proponowanymi zmianami dotychczasowego opisu programu lekowego B.75.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych MEDLINE poprzez Pubmed, EMBASE poprzez Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 22.07.2024 r. (strategie przedstawiono w rozdz. 11. „Załączniki”).

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

| Element PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|--|---|
| Populacja | Dorośli pacjenci z GCA, spełniający kryteria włączenia do programu, w tym brak remisji lub utrata remisji uzyskanej po zastosowaniu standardowej terapii | Inna populacja. |
| Interwencja | Tocilizumab, w postaci dożylniej, co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. | Inne dawkowanie leku. |
| Komparator | Nie ograniczono, szczególną uwagę zwrócono na potencjalne komparatory wskazane w rozdz. 4.3. „Alternatywne technologie medyczne”. | - |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. | Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki. |
| Typ badań | Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez Randomizowane badania kliniczne Analizę dowodów naukowych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT ⁵ , przeprowadzono w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe). W celu weryfikacji aktualności przeglądu przeprowadzono przeszukiwanie baz informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości. | Publikacje pogładowe, przeglądy niesystematyczne. |
| Inne | Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim. | Abstrakty oraz postery konferencyjne. |

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych spełniających wszystkie kryteria włączenia do analizy. Poniżej przedstawiono dostępne dowody dotyczące skuteczności tocilizumabu w leczeniu GCA, tj.

badania RCT:

- **GiACTA** (N=251) [publikacje Stone 2017, Stone 2019, Strand 2019, Stone 2022] – wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolne (III fazy) porównujący stosowanie tocilizumabu w różnych dawkach z placebo;

uwaga: w badaniu tocilizumab podawany podskórnie, tylko połowa pacjentów z nawrotem po wcześniejszym leczeniu.

⁵ https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [dostęp: 22.07.2024 r.]

- **Villiger 2016** (N=30) – podwójnie zaślepienie badanie kontrolne dla porównania tocilizumabu podawanego dożylnie (n=20) z placebo (n=10); w obu grupach pacjenci dostawali również prednizon
uwaga: populacja badania to w 80% pacjenci z nowo rozpoznanym, nieleczonym wcześniej GCA (ang. new-onset patients). Nie przedstawiono wyników w podgrupach.

6 przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy: Lee 2024, Cochrane 2021 (Antonio 2021), Mainbourg 2022, Gerard 2021, Song 2020 oraz Berti 2018. W niniejszym raporcie opisano wyniki tylko najnowszych przeglądów systematycznych, tj.

- **Lee 2024** – przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą dotyczący porównania skuteczności leczenia biologicznego (min. tocilizumabu) u pacjentów z GCA;
- **Cochrane 2022 (Antonio 2022)** – przegląd systematyczny Cochrane dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u pacjentów z GCA;
- **Mainbourg 2022** – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową. Porównanie pośrednie leków wpływających na mniejsze zużycie glikokortykosteroidów (ang. Glucocorticoid-Sparing Agents) w GCA.

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.3.1.1. Badania pierwotne

- **GiACTA** (WA28119 wg ChPL RoActemra; Stone 2017; Stone 2022; Strand 2019)

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u pacjentów z GCA.

Metodyka:

Badanie GiACTA było randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo (PLC) badaniem III fazy z podwójnie ślełą próbą oceniającym lepszą skuteczność (*superiority*). Główne kryteria włączenia do badania to: dorośli pacjenci (w wieku ≥ 50 lat) z aktywną postacią GCA w okresie ostatnich 6 tyg. przed włączeniem do badania; podwyższony poziom OB (wskaźnik opadania erytrocytów) w wywiadzie odpowiadający GCA; diagnoza GCA oparta o badanie biopsji tętnicy skroniowej wskazujące na GCA lub o dowody na zapalenie tętnic dużych w obrazie angiograficznym, TK lub MR z angiografią lub PET; pacjenci nowo zdiagnozowani lub pacjenci z nawrotem/zaostreniem choroby.

Wśród analizowanych punktów końcowych znajdowały się: trwała remisja wyrażona jako odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w 52 tygodniu (po odstawieniu prednizonu; punkt pierwszorzędowy), skumulowana dawka prednizonu; ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrenia GCA; nawrót choroby; jakość życia; farmakokinetyka i profil bezpieczeństwa.

Do badania włączono 251 pacjentów z pierwszym wystąpieniem lub nawrotem GCA i przydzielono ich do jednego z czterech ramion leczenia. Badanie składało się z 52-tygodniowego okresu leczenia zaślepionego (pierwsza część badania), po którym następowała 104-tygodniowa otwarta faza przedłużenia badania (druga część badania). Celem drugiej części badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymania skuteczności po 52 tygodniach leczenia tocilizumabem, zbadanie odsetka nawrotów i stopnia kontynuacji leczenia tocilizumabem po upływie 52 tygodni oraz sprawdzenie potencjalnego mniejszego zużycia steroidów w dłuższej perspektywie dzięki wdrożonej terapii.

Dwie podskórne dawki tocilizumabu (162 mg co tydzień – n=100 i 162 mg co 2 tyg. – n=50) były porównywane z dwiema różnymi grupami kontrolnymi stosującymi PLC (odpowiednio n=50 i n=51) z randomizacją przeprowadzoną w stosunku 2:1:1:1.

Wszyscy pacjenci otrzymywali jako podstawowe leczenie GKS (prednizon). Każda z grup leczonych tocilizumabem i jedna z grup otrzymujących PLC stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 26 tygodni, natomiast druga grupa otrzymująca PLC stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 52 tygodni, co miało w większym stopniu odpowiadać standardowej praktyce.

Okres przyjmowania GKS podczas screeningu i przed włączeniem leczenia tocilizumabem (lub PLC) był porównywalny we wszystkich czterech grupach (mediana oscylowała w granicach 41-42 dni).

Wyniki:

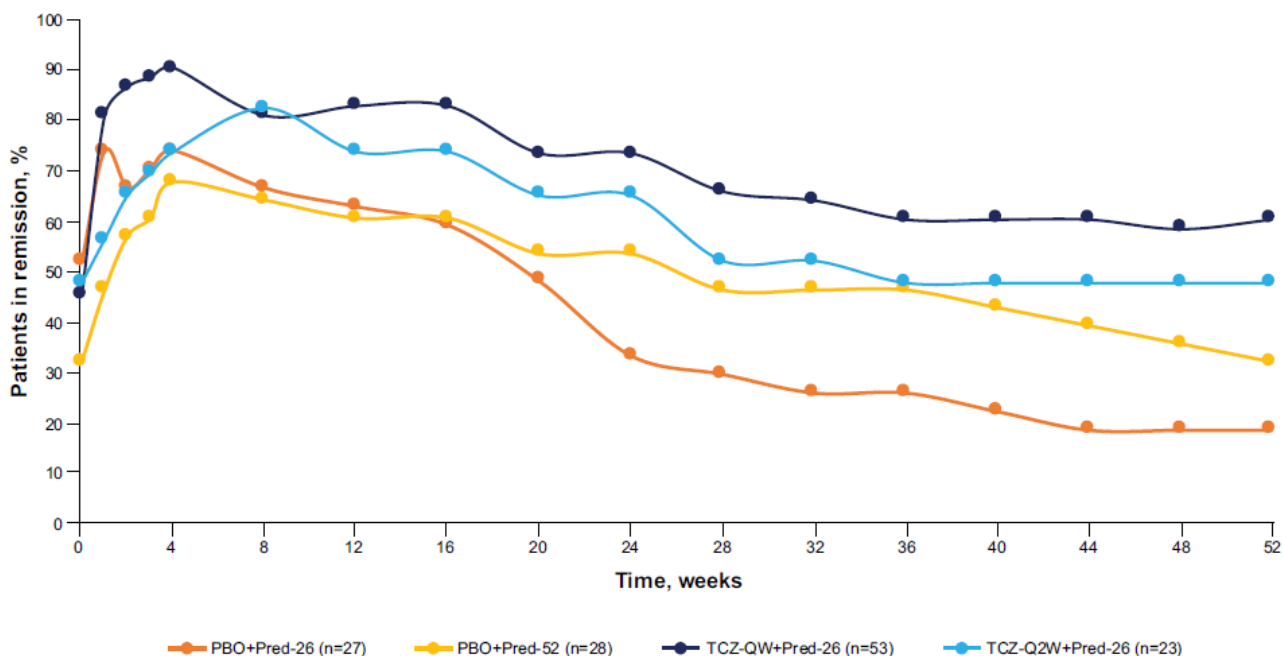
Spośród 251 osób włączonych do badania, ostatecznie 250 otrzymało leczenie i zostało włączonych do populacji ITT oraz populacji, gdzie badano profil bezpieczeństwa. 215 pacjentów (86%) ukończyło część pierwszą badania i przeszło do części drugiej w 52. tygodniu. Pacjenci z nowym rozpoznaniem GCA w grupie tocilizumabu podawanego raz w tygodniu stanowili 47 osób, natomiast pacjenci nawrotowi to 53 badanych. W przypadku tocilizumabu podawanego co 2 tyg., liczba pacjentów noworozpoznanych wynosiła 26 osób a nawrotowych odpowiednio 23 osoby. W każdej z grup odsetek pacjentów noworozpoznanych i nawrotowych był zbliżony. U pacjentów z nowo rozpoznany GCA średni czas trwania choroby wynosił od 29 do 30 dni w grupach leczonych, a u pacjentów z chorobą nawrotową średni czas trwania choroby wynosił od 520 do 553 dni.

Istotnie statystycznie różnice w zakresie analizowanych punktów końcowych zostały osiągnięte z korzyścią dla tocilizumabu w stosunku do PLC, niezależnie od analizowanej populacji, wskazując na:

- wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby,
- dłuższy czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA,
- niższy odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem,
- niższą skumulowaną dawkę glikokortykosteroidów oraz
- lepszą ocenę jakości życia w zakresie komponenty psychicznej wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu oraz w skali FACIT-Fatigue względem wartości wyjściowych po 52. tyg. (Strand 2019).

Ponad połowa wszystkich pacjentów (142/250; tj. 56,8%) była w remisji na początku badania ze względu na fakt, iż w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania pacjenci otrzymywali GKS. Większa liczba pacjentów otrzymujący terapię tocilizumabem uzyskała remisję w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC + prednizon.

Szczegóły dotyczące pozostawania w remisji (pierzworzędowy punkt końcowy) dla podgrupy pacjentów nawrotowych z populacji ITT przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1. Kontrola choroby w okresie pierwszych 52 tyg. badania u pacjentów nawrotowych z GCA [Stone 2019]

PBO+Pred-26, placebo placebo + 26-tygodniowe odstawianie prednizonu; PBO+Pred-52, placebo placebo + 52-tygodniowe odstawianie prednizonu; TCZ-QW+Pred-26, tocilizumab raz w tygodniu +26-tygodniowe odstawianie prednizonu; TCZ-QW+Pred-26, tocilizumab co 2 tydzień +26-tygodniowe odstawianie prednizonu; GCA, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.

Większy odsetek pacjentów w grupie leczonej tocilizumabem raz w tygodniu (QW), w porównaniu z grupami leczonymi tocilizumabem co 2 tyg. (Q2W) i PLC, nie doświadczył zaostrzeń w okresie 3-letniego badania (odpowiednio 48% vs 31% i 30%; Stone 2022). Wśród pacjentów z noworozpoznany GCA, 49% w grupie tocilizumabu QW pozostało bez zaostrzeń w porównaniu z 27% w grupie tocilizumabu Q2W i 28% w grupie

PLC. Wśród pacjentów nawrotowych na początku badania, 47% w grupie tocilizumabu QW pozostało bez zaostrzeń w porównaniu z 35% w grupie tocilizumabu Q2W i 31% w grupie PLC. Współczynniki ryzyka zaostrzenia w ciągu 3 lat (HR) dla pacjentów nawrotowych w grupie tocilizumabu QW w porównaniu z grupą PLC wyniósł 0,55 (95%CI: 0,34; 0,90) a w grupie tocilizumabu Q2W ryzyko zaostrzenia choroby było niższe natomiast nie osiągnięto istotności statystycznej [HR 0,80 (95%CI: 0,44; 1,46)].

Mediana skumulowanej dawki glikokortykoidów w badaniu 3-letnim była ogólnie niższa w grupie leczonej tocilizumabem QW niż w grupie PLC, niezależnie od badanej populacji z nowo rozpoznany GCA czy populacji nawrotowej.

Profil bezpieczeństwa podskórnego stosowania tocilizumabu był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa wg ChPL produktu leczniczego RoActemra.

W każdej z analizowanych grup odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE) wśród 93-98% badanych. W grupie tocilizumabu raportowano większy odsetek pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu AE w porównaniu do PLV (odpowiednio 6% vs 0-4%).

Mniej pacjentów zgłaszało ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w grupie, która otrzymywała tocilizumab QW (15%) lub Q2W (14%) niż w grupie PLC (odpowiednio 22% i 25%). Infekcje były najczęściej zgłaszanym AE i SAE w analizowanych grupach.

- **Villiger 2016**

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu u pacjentów z nowo rozpoznany lub nawracającym GCA.

Metodyka: W jednośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2 udział wzięło 30 pacjentów, w wieku powyżej 50 lat. Pacjenci z nowo rozpoznającą się lub nawracającą chorobą zostali losowo przydzieleni (2:1) do grupy otrzymującej dożylnie tocilizumab (8 mg/kg mc.) lub placebo. Podawano 13 infuzji w odstępach 4-tygodniowych do 52. tygodnia. Obie grupy otrzymywały doustnie prednizolon, zaczynając od 1 mg/kg mc. na dobę i zmniejszając dawkę do 0 mg zgodnie ze standardowym schematem redukcji określonym w protokole badania.

Wyniki: 20 pacjentów losowo przydzielono do grupy tocilizumab, a 10 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. Odpowiednio 16 (80%) i 7 (70%) pacjentów miało nowo rozpoznane GCA. 17 (85%) z 20 pacjentów otrzymujących tocilizumab i 4 (40%) z 10 pacjentów otrzymujących placebo osiągnęło całkowitą remisję do 12. tygodnia (różnica ryzyka 45%, 95%CI: 11-79; p=0,0301). Przeżycie wolne od nawrotu uzyskano u 17 (85%) pacjentów w grupie tocilizumabu i u dwóch (20%) w grupie placebo do 52. tygodnia (różnica ryzyka 65%, 95% CI 36-94; p=0,0010). Średnia różnica w czasie przeżycia po odstawieniu glikokortykosteroidów wynosiła 12 tygodni na korzyść tocilizumabu (95%CI: 7-17; p<0,0001). W wyniku włączenia tocilizumabu do standardu postępowania zmniejszyło się znacząco dawkowanie GKS po 52 tygodniach obserwacji (kumulacyjna dawki prednizolonu 43 mg/kg w grupie tocilizumabu w porównaniu do 110 mg/kg w grupie PLC).

U siedmiu (35%) pacjentów w grupie tocilizumabu i u pięciu (50%) w grupie placebo wystąpiły poważne działania niepożądane.

Wnioski: Wyniki wskazują na skuteczność tocilizumabu w indukcji i utrzymaniu remisji u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

7.3.1.2. Badania wtórne

- **PS Cochrane 2021 (Antonio 2021)**

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu, podawanego w monoterapii lub z kortykosteroidami, w porównaniu z leczeniem bez tocilizumabu u pacjentów z GCA.

Metodyka: Przeprowadzono przegląd systematyczny baz medycznych, data ostatniego wyszukiwania 3 stycznia 2020 roku. Włączono tylko badania z randomizacją (RCT), w których porównywano tocilizumab w dowolnym schemacie dawkowania (w monoterapii lub z kortykosteroidami) z terapią bez tocilizumabu, w których okres obserwacji wynosił co najmniej sześć miesięcy. Uczestnicy mieli co najmniej 50 lat, potwierdzoną biopsją GCA lub zapalenie dużych naczyń krwionośnych i spełniali kryteria American College of Rheumatology z 1990 r. dotyczące GCA.

Wyniki: Do przeglądu włączono dwa RCT (GiACTA i Villiger 2016). Badania przeprowadzono w USA, Kanadzie i Europie, wzięło w nich udział łącznie 281 uczestników z GCA, z których 74% stanowiły kobiety. Średni wiek uczestników wynosił 70 lat, z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym GCA,

bez niekontrolowanych chorób współistniejących. Oba badania zostały sfinansowane przez F. Hoffmann-La Roche AG, producenta tocilizumabu.

Szczegółowa metodyka i najważniejsze wyniki włączonych badań RCT opisano w rozdz. 7.3.1.1.

Wnioski: Przegląd wskazuje, że terapia tocilizumabem może być korzystna pod względem uzyskania trwałej remisji i przeżycia wolnego od nawrotu. Do przeglądu zostały włączone tylko dwa badania, co sugeruje, że konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tych wyników.

- **PS Lee 2024**

W publikacji przedstawiono porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w GCA, przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej.

Metodyka: Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane w celu zidentyfikowania RCTs, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu, mawrilimumabu, abataceptu i inhibitorów TNF w leczeniu GCA. Metaanalizę sieciową przeprowadzono przy użyciu metody bayesowskiej.

Wyniki: Włączono 8 badań z randomizacją (łącznie 533 pacjentów). W porównaniu z inhibitorem TNF i z placebo tocilizumab uzyskał lepszy wskaźnik remisji (kolejno OR = 5,68, 95%CrI: 2,21-14,79; OR = 7,40, 95% CrI: 4,09-13,94). Zgodnie z rankingiem SUCRA tocilizumab okazał się najlepszą terapią w oparciu o wskaźnik remisji i ryzyko nawrotu, następnie mawrilimumab, abatacept, inhibitor TNF i placebo.

W zakresie bezpieczeństwa placebo było najbezpieczniejszym sposobem leczenia, następnie mawrilimumab, abatacept, tocilizumab i inhibitor TNF.

Wnioski: Tocilizumab może być najskuteczniejszym lekiem indukującym remisję i obniżającym ryzyko nawrotu u pacjentów z GCA.

- **PS Mainbourg 2022**

Celem publikacji było porównanie pośrednie i uszeregowanie wg skuteczności leków wpływających na mniejsze zużycie glikokortykosteroidów (ang. Glucocorticoid-Sparing Agents) stosowanych w GCA.

Metodyka: Przeszukano bazę Medline i Clinical Trials. Włączono badania RCT, w których oceniano stosowanie glikokortykosteroidów w GCA. Schemat stosowania glikokortykosteroidów podzielono na krótki (≤ 6 miesięcy) lub przedłużony (> 6 miesięcy). Ryzyko nawrotu i bezpieczeństwo oszacowano za pomocą metaanalizy sieciowej z użyciem modelu efektów losowych.

Wyniki: Włączono 8 badań (łącznie 572 pacjentów), w których porównywano GKS i leki „oszczędzające zużycie” GKS: tocilizumab (2 badania), metotreksat podawany doustnie (3 badania), infliksymab (1 badanie), etanercept (1 badanie) i adalimumab (1 badanie). Łączna częstość występowania nawrotu GCA wynosiła 52,6% (95% CI: 38,1-66,9). Ryzyko nawrotu było istotnie mniejsze w przypadku tocilizumabu w porównaniu z metotreksatem (RR = 0,41; 95% CI: 0,17-0,97), przedłużonym stosowaniem GKS (RR, 0,41; 95% CI: 0,20-0,83) i krótkim stosowaniem (RR = 0,32; 95% CI, 0,16-0,66). Ryzyko nawrotu nie różniło się istotnie w przypadku metotreksatu w porównaniu z krótkim (RR, 0,79; 95% CI: 0,48-1,31) i przedłużonym (RR = 0,95; 95% CI: 0,31-2,89) stosowaniem GKS. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i ciężkich zakażeń była porównywalna między różnymi lekami. Pewność co do wiarygodności danych naukowych była niska lub bardzo niska.

Wnioski: Przeprowadzona metaanaliza sugeruje, że tocilizumab może być lepszy od innych leków „oszczędzających zużycie” GKS w zapobieganiu nawrotom GCA, ale przy niskiej lub bardzo niskiej pewności dowodów. Wyniki bezpieczeństwa są porównywalne z innymi lekami.

7.3.2. Komentarz do analizy klinicznej

- Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania pierwotne i wtórne nie spełniały w całości kryteriów włączenia do analizy, dotyczyły głównie populacji leczonej tocilizumabem podawanym podskórnym, a nie dożylnie.
 - Badanie pierwotne GiACTA dotyczyło zarówno populacji z nowo rozpoznany, wcześniej nieleczonym GCA, jak i pacjentów z nawrotem GCA. Tocilizumab podawany jest jedynie podskórnym i w innym schemacie dawkowania niż w proponowanym projekcie programu lekowego. Mimo to wyniki w zakresie wpływu tocilizumabu dawkowanego podskórnym na indukcję remisji są korzystne w porównaniu do placebo (wraz z prednizonem) a efekt ten był najbardziej widoczny u pacjentów nawrotowych.

- W zakresie podawania dożylnego tocilizumabu odnaleziono tylko jedno RCT – Villiger 2016, które dotyczyło głównie populacji z nowo rozpoznanym, wcześniej nieleczonym GCA (16/20 badanych, tj. 80%). Analizy w podgrupach nie zostały przedstawione, dlatego też niemożliwa była ocena wyników dla podgrupy pacjentów nawrotowych. Wyniki dla pacjentów z nowym rozpoznaniem GCA wykazywały skuteczność tocilizumabu podawanego dożylnie w indukowaniu remisji i zapobieganiu nawrotom. Ponadto, w wyniku włączenia tocilizumabu do standardu postępowania zmniejszyło się znacząco dawkowanie GKS po 52 tygodniach obserwacji (kumulacyjna dawki prednizolonu 43 mg/kg w grupie tocilizumabu w porównaniu do 110 mg/kg w grupie PLC).
- W opisanym przeglądzie systematycznym Cochrane 2022 oraz w dwóch przeglądach z metaanalizami Lee 2024 i Mainbourg 2022 włączonymi badaniami (dotyczącymi leczenia tocilizumabu) były GiACTA i Villiger 2016. W badaniach wtórnych nie odnoszono się szczegółowo do drogi podania omawianej interwencji, ani do linii leczenia (pacjenci nowo zdiagnozowani / pacjenci po nawrocie).

7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

7.3.3.1. Dodatkowe wyszukiwanie niesystematyczne

W związku z brakiem dowodów spełniających wszystkie kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w zakresie stosowania tocilizumabu (dożylnie) w populacji leczonej wcześniej GKS z potwierdzonym GCA, w dniu 24.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie pomocnicze w bazie PubMed (bez ograniczeń co do typu publikacji) oraz za pomocą wyszukiwarki Google. Strategia wyszukiwania dowodów została przedstawiona w załącznikach do niniejszego raportu, rozdz. 11.

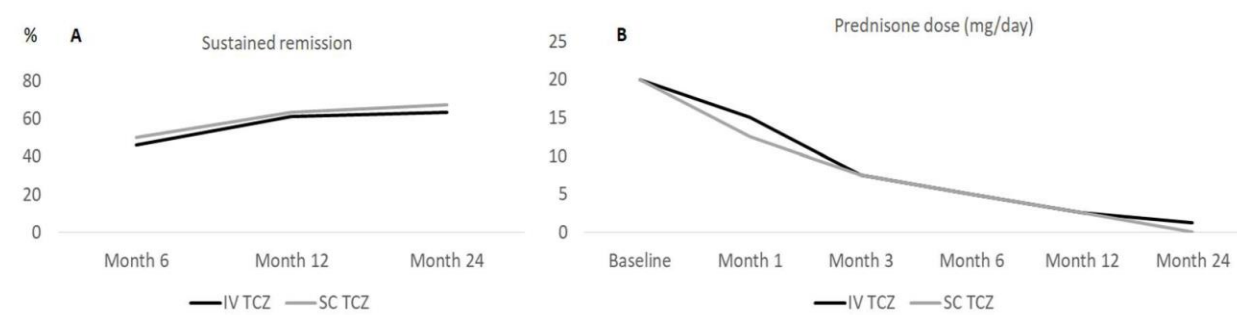
W wyniku ww. wyszukiwania włączono dwie publikacje, które odnosiły się do leczenia tocilizumabem podskórnie (s.c.) oraz tocilizumabem stosowanym dożylnie (i.v.) w populacji z potwierdzonym GCA.

- **Sánchez-Bilbao 2022** – abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki porównania skuteczności tocilizumabu u pacjentów z GCA w od drogi podania dożylniej vs podskórnej.

Metodyka: Wieloośrodkowe badanie z udziałem 471 pacjentów z rozpoznaniem GCA i leczonych tocilizumabem. Pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od drogi podania: a) i.v. i b) s.c.

Wyniki: Badaniem objęto 471 pacjentów (średnia wieku 74±9 lat), 238 pacjentów otrzymywało tocilizumab dożylnie (i.v.) i 233 pacjentów podskórnie (s.c.). Czas między rozpoznaniem GCA a zastosowaniem tocilizumabu był krótszy w grupie s.c. Nie stwierdzono istotnych różnic w trwałej remisji lub w działaniu tocilizumabu w obniżaniu dawek GKS. Jednocześnie pacjenci leczeni dożylnie doświadczyli bardziej istotnych działań niepożądanych podczas obserwacji.

Figure. A) Sustained remission, and B) prednisone dose required in GCA patients treated with intravenous and subcutaneous tocilizumab.



Rysunek 2. Fig. A. uzyskanie trwałej remisji u pacjentów stosujących TCZ i.v. oraz TCZ s.c.; Fig. B. wymagana dawka prednizonu u pacjentów stosujących TCZ i.v. oraz TCZ s.c. [Sánchez-Bilbao 2022]

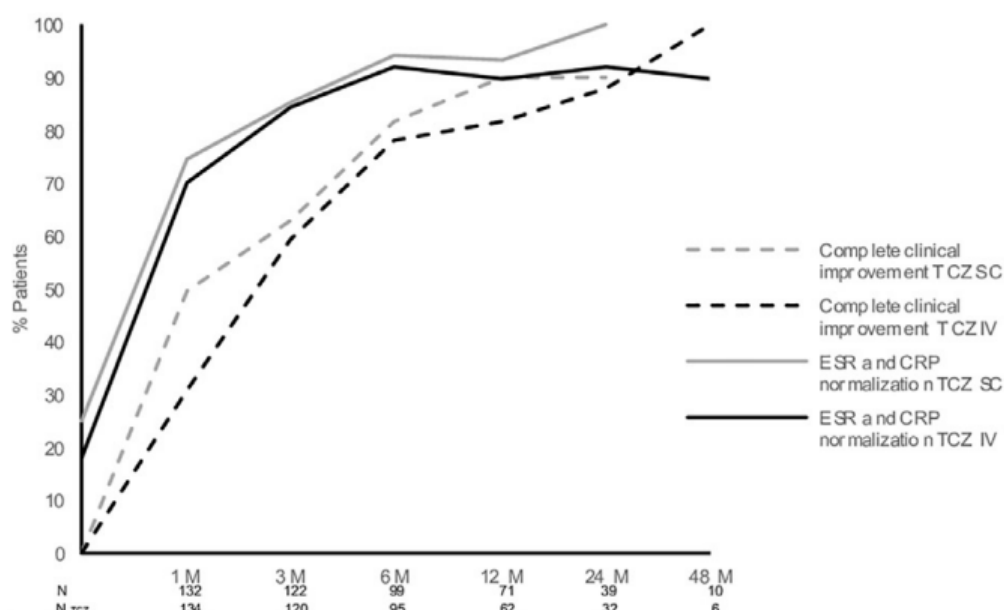
IV TCZ, tocilizumab podawany dożylnie; SC TCZ, tocilizumab podawany podskórnie

- **Calderón-Goercke 2019** – badanie obserwacyjne

Metodyka: Otwarte, wieloośrodkowe (40 ośrodków) badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu u pacjentów z GCA, z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych poprzedniej terapii w ramach obowiązującej praktyce klinicznej.

Wyniki: Do badania włączono 134 pacjentów ze średnią wiekiem 73 lata (+/- 8,8 lat). Mediana czasu od rozpoznania GCA do rozpoczęcia leczenia tocilizumabem wynosiła 13,5 miesiąca. Ponad 73% badanych otrzymywało leki immunosupresyjne (n=98).

Po 1 miesiącu leczenia tocilizumabem u blisko 93,9% pacjentów zaobserwowano poprawę kliniczną, tj. odnotowano zmniejszenie stężenia CRP z 1,7 [0,4–3,2] do 0,11 [0,05–0,5] mg/dl ($p < 0,0001$), redukcję OB z 33 [14,5–61] do 6 [2–12] mm/godz. ($p < 0,0001$), oraz redukcję przypadków anemii z 16,4% do 3,8% ($p < 0,0001$). Niezależnie od drogi podania lub czasu trwania choroby, poprawę kliniczną prowadzącą do remisji po 6, 12, 18, 24 mies. zaobserwowano odpowiednio u 55,5%, 70,4%, 69,2% oraz 90% pacjentów.



Rysunek 3. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie według cech klinicznych i/lub terapeutycznych (n=134) według rodzaju terapii (tj. podawanie tocilizumabu s.c. lub i.v.) [Calderón-Goercke 2019]

CRP, białko C-reaktywne; ESR, odczyn Biernackiego tj. tempo sedymentacji erytrocytów (ang. erythrocyte sedimentation rate); M, miesiące; TCZ IV, tocilizumab podawany dożylnie; TCZ SC, tocilizumab podawany podskórnie

Dla mediany obserwacji wynoszącej 12 mies., u ok. 24% (n=32) pacjentów wystąpiły istotne AEs a u 17 z nich przerwano leczenie. Najbardziej istotnymi AE były infekcje i nieprawidłowości hematologiczne. Do ciężkich AE zaliczały się głównie poważne infekcje (ok. 12%, tj. n=16; 10,6 zdarzeń na 100 pacjentolat), związane z wyższymi dawkami prednizonu w ciągu pierwszych trzech miesięcy terapii. Odnotowano 5 zgonów z powodu udaru w trakcie ww. obserwacji, natomiast nie były one związane bezpośrednio z leczeniem.

Wnioski: W rzeczywistej praktyce klinicznej tocilizumab niezależnie od drogi podania daje szybką i utrzymującą się poprawę opornego GCA. Poważne infekcje wydają się być jednak częstsze niż w badaniach klinicznych.

7.3.3.2. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla tocilizumabu wg ChPL RoActemra

Aktualna ChPL RoActemra (tocilizumab) dotyczy jedynie produktu podawanego podskórnie u pacjentów z GCA. Produkt ten może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów (GKS). Nie powinien być jednak stosowany w monoterapii, w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona.

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych RoActemra (tocilizumab) wymieniane są reakcje w miejscu podania, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemia. Do najcięższych działań niepożądanych należą: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

7.3.3.3. Ocena bezpieczeństwa tocilizumabu na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających tocilizumab wskazanych do leczenia m.in. GCA, przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL odnaleziono 4 komunikaty związane ze stosowaniem tocilizumabu (2 dot. leczenia COVID-19 oraz po jednym dot. ryzyka uszkodzenia wątroby i reakcji anafilaktycznej), jednak żaden z nich nie dotyczył bezpośrednio przedmiotowego wskazania:

- Komunikat URPL⁶ z dnia 27 czerwca 2019 r. skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący występowania przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przyjmowaniem produktu leczniczego RoActemra, w tym ostrej niewydolności wątroby, zapalenia wątroby i żółtaczki, w niektórych przypadkach wymagających przeszczepu wątroby:
 - Częstość występowania hepatotoksyczności określa się jako rzadką. Wskazano, iż należy zalecić pacjentom, aby niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AIAT lub AspAT (...). W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych może być konieczna modyfikacja dawki tocilizumabu.
- Informacja URPL⁷ z dnia 2 grudnia 2010 r. dot. związku między stosowaniem produktu leczniczego RoActemra i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej:
 - Uaktualniono tekst ChPL, w części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku, z powodu zgłoszenia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem u dorosłego pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów.
- Informacja Prezesa URPL⁸ z dnia 16 sierpnia 2021 r. w sprawie komunikatu Europejskiej Agencji Leków dot. rozpoczęcia przeglądu danych dotyczących stosowania leku RoActemra u hospitalizowanych osób dorosłych z ciężkim przebiegiem COVID-19.
- Informacja Prezesa URPL⁹ z dnia 6 grudnia 2021 r. w sprawie zalecenia Europejskiej Agencji Leków dot. stosowania produktu RoActemra u osób dorosłych z ciężkimi objawami COVID-19.

Na stronie EMA dostępne są informacje o sygnałach odnośnie bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu, jednak dotyczą one podskórnej drogi podania leku i nie dotyczą analizowanego wskazania. Komitet PRAC przeanalizował doniesienia dotyczące zapalenia pęcherzyka żółciowego, DRESS (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), paraliżu twarzy, hipofibrynogenemii, niezakaźnego zapalenia

⁶ https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC%20RoActemra_06.2019.pdf [dostęp 23.07.2024]

⁷ https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DDL_Roactemra_Final_Nov_2010_2_.pdf [dostęp 23.07.2024]

⁸ <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-16082021-r-w-sprawie-komunikatu-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w-dot> [dostęp 23.07.2024]

⁹ <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-z-6-grudnia-2021-r-w-sprawie-zalecenia-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w-dot-stosowania> [dostęp 23.07.2024]

mózgu oraz łuszczycy. Sygnały te zostały rozpatrzone i nie wpłynęły na konieczność modyfikacji informacji w ChPL RoActemra.

Na stronie FDA odnaleziono kilka komunikatów dotyczących bezpieczeństwa tocilizumabu (produkt leczniczy Actemra):

- komunikat FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁰ z dnia 22 marca 2022 r. dotyczący wystąpienia reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi – FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie;
- komunikat FAERS¹¹ z dnia 14 stycznia 2021 r. dotyczący reaktywacji zapalenia wątroby typu B – FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie;

W zakresie pozostałych komunikatów, FDA podjęło działania i zaktualizowało dokument rejestracyjny leków uwzględniających tocilizumab lub też FDA uznało, że na podstawie dostępnych informacji nie ma konieczności podejmowania żadnych działań. W charakterystyce produktu Actemra (tocilizumab)¹² zwrócono m.in. uwagę na ciężkie zakażenia (aktywna infekcja), zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, hepatotoksyczność i ewentualne reakcje anafilaktyczne w przypadku nadwrażliwości na stosowaną substancję czynną.

7.3.3.4. Baza WHO – VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase¹³, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leków zawierających substancję czynną tocilizumab od czasu wprowadzenia leku na rynek to 71 688 (stan na 21.07.2024 r.). Najwięcej działań niepożądanych odnotowano w populacji kobiet (70%) oraz w grupie wiekowej 45-64 lat (24%).

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategorii – zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (blisko 20%, tj. 29 351 zgłoszeń), gdzie najczęściej raportowano brak efektywności leku, ból, zmęczenie, złe samopoczucie ale również zgon (w ok. 5% ww. zgłoszeń). Kolejno raportowano głównie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (13%, 19 072 zgłoszenia), w tym zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli oraz infekcje ogółem; jak również urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (11%, 15 553 zgłoszenia), w tym zastosowanie off-label, problemy z celowym użyciem produktu, upadki i reakcje związane z wlewem.

¹⁰ October - December 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 23.07.2024]

¹¹ July - September 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 23.07.2024]

¹² Actemra label (FDA). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125276s138lbl.pdf [dostęp 23.07.2024]

¹³ <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp 23.07.2024]

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. tocilizumab nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

Tocilizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz w postaci roztwór do wstrzykiwań (podanie podskórne) jest refundowany w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. W ramach programu finansowane są dwa produkty lecznicze zawierające tocilizumab: RoActemra oraz Tyenne.

Zgodnie z danymi NFZ w 2023 roku łącznie u 15 pacjentów, u których raportowano wskazanie wg ICD-10: M31.5 lub M31.6, sprawozdano świadczenie „Produkt leczniczy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w aplikacji CBWiD” o łącznej wartości 282 974,01 PLN.

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców podjęto próbę oszacowania kosztów objęcia finansowaniem tocilizumabu u pacjentów z GCA w ramach proponowanych zmian programu lekowego B.75. szacunki wykonano w perspektywy NFZ

Liczebność populacji

Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii) u około 90 chorych na rok oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej.

Przyjęto, że pacjenci będą stopniowo włączani do programu (1/12 pacjentów na miesiąc). Biorąc pod uwagę, iż terapia zgodnie z zapisami programu trwa standardowo 12 miesięcy, w pierwszym roku przyjęto, że NFZ sfinansuje 45 pełnych terapii a w drugim sfinansuje 90 pełnych terapii.

Koszty terapii

Zgodnie z zapisami programu przyjęto dawkowanie tocilizumabu w postaci dożylniej na poziomie 8 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie w dawce. Masę ciała na poziomie 70 kg ustalano na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania GiACTA. Za wytycznymi, przyjęto, że terapia za pomocą TOC będzie terapią dodaną do standardowej terapii (nie szacowano kosztów terapii standardowej).

Koszty jednostkowe TOC podawanego dożylnie zaczerpnięto z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r.¹⁴ (przyjęto średni koszt za ostatnie 6 miesięcy: 3,6621 PLN/mg].

Założono, iż koszty podania leku (hospitalizacja związana z wykonaniem programu) oraz koszt diagnostyki w programie (naliczane jednokrotnie) będą odpowiadały kosztom podania i diagnostyki w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.75 (nie uwzględniono współczynnika korygującego) na podstawie Zarządzenie nr 49/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe¹⁵.

¹⁴ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8631.html> [dostęp: 24.07.2024 r.]

¹⁵ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-492024dgl,7770.html> [dostęp: 24.07.2024 r.]

Na podstawie badania GACTA przyjęto, że adekwatną odpowiedź na leczenie uzyska ok. 80% pacjentów po 6 miesiącach terapii¹⁶.

Wyniki

Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

| Parametr | Wartość |
|---|-----------|
| Koszt TOC na 1 podanie [PLN] | 2 050,79 |
| Koszt TOC na rok na 1 pacjenta [PLN] | 24 199,29 |
| Koszt całkowity leczenia TOC na rok na 1 pacjenta [PLN] | 30 992,81 |
| Koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą TOC I rok, 45 pełnych terapii [mln PLN] | 1,39 |
| Koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą TOC II rok, 90 pełnych terapii [mln PLN] | 2,79 |

Roczny koszt stosowania tocilizumabu u jednego pacjenta oszacowano na 30 992,81 PLN. Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej to ok. 1,39 mln PLN dla pierwszego roku (45 pełnych terapii) oraz 2,79 mln PLN dla drugiego roku refundacji (90 pełnych terapii).

Należy mieć na uwadze, iż szacunki oparto na opinii 1 eksperta klinicznego. Uwzględniono wyłącznie jeden z punktów związanych z zakończeniem udziału w programie (brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie), założono także iż pacjenci przyjmują 100% dawki docelowej, co rzutuje na przeszacowanie kosztów terapii.

Nie uwzględniono możliwości przedłużenia leczenia po odnotowaniu tego faktu w SMPT przez lekarza prowadzącego, pacjenci leczeni dłużej niż 1 rok będą generowali dodatkowe koszty.

¹⁶ Figure S1A-B. Time-to-first-flare after clinical remission
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1613849/suppl_file/nejmoa1613849_appendix.pdf [dostęp: 24.07.2024 r.]

9. Kluczowe informacje i wnioski

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) oraz w związku z art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm., pismem znak PLR2.4506.10.2024.DG (data wpływu do AOTMiT: 04.07.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność zastosowania:

- tocilizumabu (TOC/TCZ) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

we wskazaniu pozarejestryjnym:

- „Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)”

w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”. Proponowana zmiana programu polega na dodaniu części nr II dotyczącej leczenia pacjentów z leczenia pacjentów z GCA.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów klinicznych oraz przeprowadzony przegląd systematyczny. Analizę wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców została oparta o opinię eksperta klinicznego i dane NFZ.

Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis, GCA) to martwicze zapalenie dużych i średnich naczyń prowadzące do ich odcinkowych zwężeń i okluzji, a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów. Najczęstszą postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń, występującą u ok. 75% chorych, jest zapalenie tętnicy skroniowej. GCA jest najpowszechniejszą formą zapalenia naczyń, która może powodować krytyczne niedokrwienie i dlatego uważa się je za stan nagły wymagający pilnej interwencji. W przebiegu choroby nawet u 1/5 pacjentów dochodzi do utraty wzroku, czemu może zapobiec wczesne rozpoznanie i podjęcie leczenia.

GCA występuje głównie u osób w wieku powyżej 50 lat. Najczęściej odnotowywano zachorowania w krajach skandynawskich (zapadalność >20/100 tys. osób > 50 roku życia). Zapadalność w Polsce wyniosła 3/100 tys. osób powyżej 50 lat (wynik ekstrapolowany na podstawie danych dla województwa zachodniopomorskiego w 2016 roku). Choroba mniej więcej dwukrotnie częściej dotyczy kobiet.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta klinicznego [Konsultant Krajowy w dz. reumatologii – prof. Brygida Kwiatkowska] obecnie u pacjentów z GCA w przypadku nawrotu stosuje się glikokortykosteroidy w dużych dawkach i metotreksat. Przy czym ekspertka zaznaczyła, że objęcie refundacją ocenianej technologii nie wpłynie na odsetek pacjentów stosujących ww. technologie lekowe.

Opinia Eksperta

Konsultant nie zgłosiła żadnych uwag do proponowanego programu lekowego. Podkreśla jednak, że szczególną subpopulacją, która może skorzystać z uwzględnienia tocilizumabu w przedmiotowym programie są pacjenci z bardzo dużym ryzykiem całkowitej utraty wzroku, z przeciwwskazaniem do długotrwałego stosowania dużych dawek GKS oraz chorzy z ciężkim zajęciem/zapaleniem aorty i jej odgałęzień.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono pięć publikacji (EULAR 2024, NSR 2023, ACR 2021, EULAR 2020, BSR 2020) dotyczących leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA), w których m.in. przedstawiono stanowisko dotyczące stosowania tocilizumabu. Jedynie wytyczne amerykańskie (ACR 2021) odnoszą się do dożylnego stosowania tocilizumabu, w pozostałych dokumentach zalecenia dotyczyły głównie tocilizumabu podawanego podskórnym.

Wytyczne ogólnoeuropejskie (EULAR 2020) oraz norweskie (NSR 2023) wskazują, że tocilizumab w monoterapii może być stosowany w wybranej grupie pacjentów z GCA (wg EULAR u osób z chorobą oporną, nawrotową, z obecnością lub zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem

GKS; wg NSR, jeśli pacjent nie toleruje metotreksatu lub ma chorobę oporną/nawracającą). Alternatywą dla tocilizumabu może być ww. metotreksat (MTX).

Amerykańskie wytyczne (ACR 2021) podkreślają, że w przypadku nawrotu z objawami niedokrwienia narządów wewnątrzczaszkowych należy zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów (GKS) i dołączyć tocilizumab.

Z kolei wytyczne brytyjskie BSR 2020 sugerują, że terapię tocilizumabem można rozważyć w połączeniu ze zmniejszaniem dawki GKS, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem toksyczności GKS lub u których nastąpił nawrót GCA.

Wyżej wspomniane wytyczne zgodnie wskazują, że standardem postępowania są głównie GKS, natomiast dodanie tocilizumabu do leczenia pacjenta z GCA może być szczególnie istotne w przypadku redukcji działań niepożądanych związanych z toksycznością GKS oraz w przypadku nieuzyskania remisji po leczeniu GKS.

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

- Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania pierwotne i wtórne nie spełniały w całości kryteriów włączenia do analizy, dotyczyły głównie populacji leczonej tocilizumabem podawanym podskórnym, a nie dożylnym.
 - Badanie pierwotne GiACTA dotyczyło zarówno populacji z nowo rozpoznany, wcześniej nieleczonym GCA, jak i pacjentów z nawrotem GCA. Tocilizumab podawany jest jedynie podskórnym i w innym schemacie dawkowania niż w proponowanym projekcie programu lekowego. Mimo to wyniki w zakresie wpływu tocilizumabu dawkowanego podskórnym na indukcję remisji są korzystne w porównaniu do placebo (wraz z prednizonem) a efekt ten był najbardziej widoczny u pacjentów nawrotowych.
 - W zakresie podawania dożylnego tocilizumabu odnaleziono tylko jedno RCT – Villiger 2016, które dotyczyło głównie populacji z nowo rozpoznany, wcześniej nieleczonym GCA (16/20 badanych, tj. 80%). Analizy w podgrupach nie zostały przedstawione, dlatego też niemożliwa była ocena wyników dla podgrupy pacjentów nawrotowych. Wyniki dla pacjentów z nowym rozpoznaniem GCA wykazywały skuteczność tocilizumabu podawanego dożylnym w indukowaniu remisji i zapobieganiu nawrotom. Ponadto, w wyniku włączenia tocilizumabu do standardu postępowania zmniejszyło się znacząco dawkowanie GKS po 52 tygodniach obserwacji (kumulacyjna dawka prednizolonu 43 mg/kg w grupie tocilizumabu w porównaniu do 110 mg/kg w grupie PLC).
 - W opisanym przeglądzie systematycznym Cochrane 2022 oraz w dwóch przeglądach z metaanalizami Lee 2024 i Mainbourg 2022 włączonymi badaniami (dotyczącymi leczenia tocilizumabu) były GiACTA i Villiger 2016. W badaniach wtórnych nie odnoszono się szczegółowo do drogi podania omawianej interwencji, ani do linii leczenia (pacjenci nowo zdiagnozowani / pacjenci po nawrocie).

W związku z brakiem dowodów spełniających wszystkie kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w zakresie stosowania tocilizumabu (dożylnym) w populacji leczonej wcześniej GKS z potwierdzonym GCA, w dniu 24.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie pomocnicze. W wyniku ww. wyszukiwania włączono dwie publikacje, które odnosiły się do leczenia tocilizumabem podskórnym (s.c.) oraz tocilizumabem stosowanym dożylnym (i.v.) w populacji z potwierdzonym GCA.:

- **Sánchez-Bilbao 2022** – abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki porównania skuteczności tocilizumabu u pacjentów z GCA w od drogi podania dożylnego vs podskórnej.

Metodyka: Wielośrodkowe badanie z udziałem 471 pacjentów z rozpoznaniem GCA i leczonych tocilizumabem. Pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od drogi podania: a) i.v. i b) s.c.

Wyniki: Badaniem objęto 471 pacjentów (średnia wieku 74±9 lat), 238 pacjentów otrzymywało tocilizumab dożylnym (i.v.) i 233 pacjentów podskórnym (s.c). Czas między rozpoznaniem GCA a zastosowaniem tocilizumabu był krótszy w grupie s.c. Nie stwierdzono istotnych różnic w trwałej remisji lub w działaniu tocilizumabu w obniżaniu dawek GKS. Jednocześnie pacjenci leczeni dożylnym doświadczyli bardziej istotnych działań niepożądanych podczas obserwacji.

- **Calderón-Goercke 2019** – badanie obserwacyjne

Metodyka: Otwarte, wieloośrodkowe (40 ośrodków) badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu u pacjentów z GCA, z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych poprzedniej terapii w ramach obowiązującej praktyce klinicznej.

Wyniki: Do badania włączono 134 pacjentów ze średnią wieku 73 lata (+/- 8,8 lat). Mediana czasu od rozpoznania GCA do rozpoczęcia leczenia tocilizumabem wynosiła 13,5 miesiąca. Ponad 73% badanych otrzymywało leki immunosupresyjne (n=98).

Po 1 miesiącu leczenia tocilizumabem u blisko 93,9% pacjentów zaobserwowano poprawę kliniczną, tj. odnotowano zmniejszenie stężenia CRP z 1,7 [0,4–3,2] do 0,11 [0,05–0,5] mg/dl ($p < 0,0001$), redukcję OB z 33 [14,5–61] do 6 [2–12] mm/godz. ($p < 0,0001$), oraz redukcję przypadków anemii z 16,4% do 3,8% ($p < 0,0001$). Niezależnie od drogi podania lub czasu trwania choroby, poprawę kliniczną prowadzącą do remisji po 6, 12, 18, 24 mies. zaobserwowano odpowiednio u 55,5%, 70,4%, 69,2% oraz 90% pacjentów.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 12 mies., u ok. 24% (n=32) pacjentów wystąpiły istotne AEs a u 17 z nich przerwano leczenie. Najbardziej istotnymi AE były infekcje i nieprawidłowości hematologiczne. Do ciężkich AE zaliczały się głównie poważne infekcje (ok. 12%, tj. n=16; 10,6 zdarzeń na 100 pacjentolat), związane z wyższymi dawkami prednizonu w ciągu pierwszych trzech miesięcy terapii. Odnotowano 5 zgonów z powodu udaru w trakcie ww. obserwacji, natomiast nie były one związane bezpośrednio z leczeniem.

Aktualna ChPL RoActemra (tocilizumab) dotyczy jedynie produktu podawanego podskórnie u pacjentów z GCA. Produkt ten może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów (GKS). Nie powinien być jednak stosowany w monoterapii, w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona.

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych RoActemra (tocilizumab) wymieniane są reakcje w miejscu podania, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemia. Do najcięższych działań niepożądanych należą: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Roczny koszt stosowania tocilizumabu u jednego pacjenta oszacowano na 30 992,81 PLN. Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej to ok. 1,39 mln PLN dla pierwszego roku (45 pełnych terapii) oraz 2,79 mln PLN dla drugiego roku refundacji (90 pełnych terapii).

Należy mieć na uwadze, iż szacunki oparto na opinii 1 eksperta klinicznego. Uwzględniono wyłącznie jeden z punktów związanych z zakończeniem udziału w programie (brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie), założono także iż pacjenci przyjmują 100% dawko docelowej), co rzutuje na przeszacowanie kosztów terapii.

Nie uwzględniono możliwości przedłużenia leczenia po odnotowaniu tego faktu w SMPT przez lekarza prowadzącego, pacjenci leczeni dłużej niż 1 rok będą generowali dodatkowe koszty.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Calderón-Goercke 2019** Calderón-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Aug;49(1):126-135. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.003. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30655091.
- Cochrane 2022 (Antonio 2022)** Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 13;5(5):CD013484. doi: 10.1002/14651858.CD013484.pub3. PMID: 35560150; PMCID: PMC9105486.
- GiACTA** Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Schett G, Schulze-Koops H, Spiera R, Unizony SH, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849. PMID: 28745999.
- Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab, *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 8, August 2019, pp 1329–1338.
- Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Spiera R, Bao M. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Jul 6;61(7):2915-2922. doi: 10.1093/rheumatology/keab780. PMID: 34718434; PMCID: PMC9258533.
- Strand V., Dimonaco S., Tuckwell K., Klearman M., Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. Strand et al. *Arthritis Research & Therapy* (2019) 21:64.
- Lee 2024** Lee, YH., Song, GG. 2024. Comparative Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Giant Cell Arteritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutical Sciences*, 2024, 30(2), x-x.
- Mainbourg 2022** Mainbourg S, Tabary A, Cucherat M, Gueyffier F, Lobbes H, Aussedat M, Grenet G, Durieu I, Samson M, Lega JC. Indirect Comparison of Glucocorticoid-Sparing Agents for Remission Maintenance in Giant Cell Arteritis: A Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2022 Oct;97(10):1824-1835. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.03.010. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35995627.
- Sánchez-Bilbao 2022** Sánchez-Bilbao L. et al. Intravenous versus Subcutaneous Tocilizumab in a Series of 471 Patients with Giant Cell Arteritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/intravenous-versus-subcutaneous-tocilizumab-in-a-series-of-471-patients-with-giant-cell-arteritis/>
- Villiger 2016** Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, Bütikofer L, Seitz M, Reichenbach S. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016 May 7;387(10031):1921-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26952547.

Rekomendacje kliniczne

- ACR 2021** Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1349-1365
- BSR 2020** Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Mar 1;59(3):e1-e23.
- EULAR 2020** Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):19-30.
- EULAR 2024** Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):48-57.
- NSR 2023** Haaversen AB, Brekke LK, Bakland G, Rødevand E, Myklebust G, Diamantopoulos AP. Norwegian society of rheumatology recommendations on diagnosis and treatment of patients with giant cell arteritis. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jan 6;9:1082604.

Pozostałe publikacje

- ChPL RoActemra** Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.07.2024]
- Guła 2021** Guła, Z., Miłchert, M. 2021. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic u osób w podeszłym wieku. Artykuł portalu Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/287508.olbrzymiokomorkowe-zapalenie-tetnic-u-osob-w-podeszlym-wieku> [dostęp 23.07.2024]

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- OT.422.14.2020** AOTMiT 2020. RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/037/RPT/OT.422.14.2020_RoActemra.pdf [dostęp 23.07.2024]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2024 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1 | "giant cell arteritis"[Mesh] | 7 810 |
| 2 | giant cell arteritis [All Fields] | 9 545 |
| 3 | Arteritides, Giant Cell [All Fields] | 9 545 |
| 4 | Arteritis, Giant Cell [All Fields] | 9 545 |
| 5 | Giant Cell Arteritides [All Fields] | 9 545 |
| 6 | Arteritis, Giant Cell, Horton [All Fields] | 9 545 |
| 7 | Arteritis, Giant Cell, Horton's [All Fields] | 9 545 |
| 8 | Giant Cell Arteritis, Horton [All Fields] | 9 545 |
| 9 | Horton Disease [All Fields] | 11 642 |
| 10 | Horton Giant Cell Arteritis [All Fields] | 9 545 |
| 11 | Horton's Disease [All Fields] | 9 800 |
| 12 | Hortons Disease [All Fields] | 9 545 |
| 13 | Horton's Giant Cell Arteritis [All Fields] | 9 545 |
| 14 | Aortic Arteritis, Giant Cell [All Fields] | 9 545 |
| 15 | Aortitis, Giant Cell [All Fields] | 9 581 |
| 16 | Aortitides, Giant Cell [All Fields] | 9 545 |
| 17 | Giant Cell Aortitides [All Fields] | 9 545 |
| 18 | Giant Cell Aortic Arteritis [All Fields] | 9 545 |
| 19 | Giant Cell Aortitis [All Fields] | 9 581 |
| 20 | Giant Cell Aortitis, Horton's [All Fields] | 9 545 |
| 21 | Juvenile Temporal Arteritis [All Fields] | 9 556 |
| 22 | Arteritides, Juvenile Temporal [All Fields] | 9 545 |
| 23 | Arteritis, Juvenile Temporal [All Fields] | 9 556 |
| 24 | Juvenile Temporal Arteritides [All Fields] | 9 545 |
| 25 | Temporal Arteritides, Juvenile [All Fields] | 9 545 |
| 26 | Temporal Arteritis, Juvenile [All Fields] | 9 556 |
| 27 | Cranial Arteritis [All Fields] | 9 653 |
| 28 | Arteritides, Cranial [All Fields] | 9 545 |
| 29 | Arteritis, Cranial [All Fields] | 9 653 |
| 30 | Cranial Arteritides [All Fields] | 9 545 |
| 31 | Temporal Arteritis [All Fields] | 9 951 |
| 32 | Arteritides, Temporal [All Fields] | 9 545 |
| 33 | Temporal Arteritides [All Fields] | 9 545 |
| 34 | Arteritis, Temporal [All Fields] | 9 951 |
| 35 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 | 12 169 |
| 36 | Tocilizumab [All Fields] | 7 234 |
| 37 | Tocilizumab[Supplementary Concept] | 3 456 |

| | | |
|----|--|-----------|
| 38 | RoActemra [All Fields] | 7 238 |
| 39 | #36 OR #37 OR #38 | 7 238 |
| 40 | #35 AND #39 | 445 |
| 41 | "Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR ("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract]) OR ("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract]) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract]) | 1 789 932 |
| 42 | ("systematic*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type]) | 955 298 |
| 43 | #40 AND #41 | 98 |
| 44 | #40 AND #42 | 59 |
| 45 | #43 OR #44 | 132 |

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 22.07.2024 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1 | exp tocilizumab/ | 29 897 |
| 2 | tocilizumab.ab,kf,ti. | 15 094 |
| 3 | 1 OR 2 | 30 818 |
| 4 | exp giant cell arteritis/ | 14 398 |
| 5 | giant cell arteritis.ab,kf,ti. | 9 809 |
| 6 | GCA.ab,kf,ti. | 8 120 |
| 7 | Horton Disease.ab,kf,ti. | 101 |
| 8 | giant cell aortitis.ab,kf,ti. | 127 |
| 9 | giant cell arteritides.ab,kf,ti. | 7 |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 18 324 |
| 11 | ("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or "clinical trial, phase iii" or "clinical trial, phase iv" or "controlled clinical trial" or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ab,kf,ti. | 1 757 639 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 12 | ((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis or (data adj2 extract*))) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. | 984 039 |
| 13 | 11 and 12 | 355 |
| 14 | 11 and 13 | 116 |
| 15 | 14 or 15 | 408 |

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 22.07.2024 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1 | MeSH descriptor: [tocilizumab] | 0 |
| 2 | (tocilizumab):ti,ab,kw | 1 705 |
| 3 | MeSH descriptor: [Giant Cell Arteritis] explode all trees | 155 |
| 4 | (giant cell arteritis):ti,ab,kw | 361 |
| 5 | (GCA):ti,ab,kw | 371 |
| 6 | #3 or #4 or #5 | 488 |
| 7 | #2 and #6 | 151 |

Tabela 12. Wyszukiwanie pomocnicze - strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 24.07.2024 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1 | "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields] | 7 240 |
| 2 | "intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields] OR "intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields] | 496 399 |
| 3 | "IV"[All Fields] | 542 884 |
| 4 | #2 OR #3 | 977 900 |
| 5 | giant cell arteritis"[MeSH Terms] OR ("giant"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "arteritis"[All Fields]) OR "giant cell arteritis"[All Fields] | 9 549 |
| 6 | #1 AND #4 AND #5 | 52 |

11.2. Projekt programu lekowego B.75.

Tabela 13. Projekt programu lekowego B.75. „LECZENIE PACJENTÓW Z UKŁADOWYMI ZAPALENIAMI NACZYŃ (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| I. LECZENIE PACJENTÓW Z ZIARNINIAKOWATOŚCIĄ Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWYM ZAPALENIEM NACZYŃ (MPA) | | |
| <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie:</p> <p>rytuksymabem - pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i więcej; rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) na podstawie aktualnie obowiązujących kryteriów; wysoka aktywność choroby definiowana jako (przy pierwszym podaniu rytuksymabu): <ol style="list-style-type: none"> 3.1) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużej aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy; | <p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Dawkowanie w postaciach GPA i MPA o mniejszym nasileniu niż ciężka postać analogiczne jak w postaci ciężkiej.</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie płytek krwi (PLT); oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB); oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP); oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; oznaczenie wskaźnika eGFR; badanie ogólne moczu; oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli wskazane); oznaczenie przeciwciał anty-HCV; |

| | | |
|--|--|---|
| <p>lub</p> <p>3.2) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce 10 mg lub wyższej na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych.</p> <p>4) w zależności od postaci choroby spełnienie wymagania dotyczącego wcześniej zastosowanej terapii:</p> <p>4.1) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji ciężkiej postaci choroby jako lek równoważny z syntetycznymi lekami immunosupresyjnymi/ immunomodulacyjnymi (I lub kolejna linia leczenia);</p> <p>4.2) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).</p> <p>5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;</p> <p>7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni rytuksymabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Pacjent, który osiągnął adekwatną odpowiedź na leczenie rytuksymabem i lekarz prowadzący podjął decyzję o zakończeniu</p> | | <p>14) oznaczenie przeciwciał anti-HBc total;</p> <p>15) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>16) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;</p> <p>17) oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG);</p> <p>18) oznaczenie stężenia immunoglobuliny M (IgM);</p> <p>19) oznaczenie stężenia immunoglobuliny A (IgA);</p> <p>20) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>21) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (wynik do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>22) wykonanie testu Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.</p> <p>2. Badania przy wznowieniu leczenia w programie</p> <p>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>4) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>8) oznaczenie wskaźnika eGFR;</p> <p>9) badanie ogólne moczu;</p> <p>10) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli dotyczy);</p> <p>11) oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG);</p> <p>12) oznaczenie stężenia immunoglobuliny M (IgM);</p> <p>13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny A (IgA);</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|---|
| <p>lub wstrzymaniu leczenia, w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby lub w celu podtrzymania remisji, może mieć wznowione leczenie bez wstępnej kwalifikacji po uprzednim zgłoszeniu w SMPT.</p> <p>W sytuacji, gdy stan kliniczny pacjenta jest rozbieżny z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności terapii, jednak możliwe jest jego zabezpieczenie Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o włączeniu pacjenta do programu w celu zapobiegania utracie życia lub powstania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, stosując jednocześnie dodatkowe środki bezpieczeństwa zaordynowane przez lekarza prowadzącego, zgodnie z przyjętą praktyką lekarską lub wytycznymi klinicznymi.</p> <p>Do leczenia rytuksymabem można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS/WG i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Lekarz może podjąć decyzję o wstrzymaniu leczenia w programie w przypadku uzyskania trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza może być bezpiecznie kontrolowana z zastosowaniem standardowej terapii.</p> <p>3. Kryteria oceny skuteczności leczenia</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <p>1) w leczeniu indukcyjnym – uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki glikokortykosteroidów i niewymagających innej modyfikacji</p> | | <p>14) oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</p> <p>15) oznaczenie przeciwciał anty-HCV;</p> <p>16) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>17) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>18) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (wynik do 6 miesięcy przed podaniem leku).</p> <p>Obbligatoryjnie należy wykonać badania pkt. 1-13. Pozostałe badania do decyzji lekarza prowadzącego</p> <p>3. Monitorowanie terapii rytuksymabem</p> <p>1) badanie ogólne moczu;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowa (AST);</p> <p>5) oznaczenie wskaźnika eGFR;</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>7) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</p> <p>8) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli wskazane);</p> <p>9) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>10) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>11) oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i/lub p-ANCA);</p> <p>12) oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG);</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|--|
| <p>leczenia stwierdzony podczas wizyty monitorującej skuteczność leku po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego;</p> <p>2) w leczeniu podtrzymującym – utrzymanie niskiej aktywności choroby zgodnie z definicją w pkt. 1) stwierdzanej podczas wizyt monitorujących skuteczność leku co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem. Pacjent, u którego w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem dochodzi do utraty niskiej aktywności choroby, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, może otrzymać kolejny cykl leczenia indukcyjnego rytuksymabem.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu; 2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. | | <ol style="list-style-type: none"> 13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny M (IgM); 14) oznaczenie stężenia immunoglobuliny A (IgA) (do decyzji lekarza); 15) elektrokardiografia (EKG); 16) badanie RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza). <p>Badania wykonuje się po 3 miesiącach (+/- 1 miesiąc) dniach od rozpoczęcia terapii indukcyjnej (wybór badań do decyzji lekarza prowadzącego).</p> <p>Po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia terapii indukcyjnej, należy wykonać pełen panel badań monitorujących (badania pkt 1-16, z możliwością wyłączenia pkt 8, 14, 16).</p> <p>Następnie badania wykonuje się co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (obligatoryjne badanie pkt 7, pozostałe do decyzji lekarza prowadzącego).</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźnika |
|--|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | | <p>skuteczności leczenia zawartego w punkcie 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |
| II. LECZENIE PACJENTÓW Z OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM ZAPALENIEM TĘTNIC (GCA) | | |
| <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie:</p> <p>Tocilizumabem – pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).</p> <p>5. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie GCA ustalone na podstawie aktualnie obowiązujących kryteriów; 2) brak remisji lub utrata remisji uzyskanej po zastosowaniu standardowej terapii, w tym z użyciem glikokortykosteroidów lub występowanie istotnych działań niepożądanych bądź przeciwwskazań do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach; 3) aktywna postać choroby definiowana jako występowanie co najmniej jednego z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> 3.1) klinicznych objawów GCA z lub bez podwyższonych wartości parametrów zapalnych: OB \geq 30mm/h i/lub CRP \geq 1 mg/dl (10 mg/l) lub | <p>2. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie tocilizumabu w postaci dożylniej w leczeniu GCA:</p> <p>Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała.</p> | <p>2. Badania przy kwalifikacji do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC); 5) oznaczenie płytek krwi (PLT); 6) oznaczenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów; 7) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB); 8) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 10) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 11) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 12) oznaczenie wskaźnika eGFR; 13) badanie ogólne moczu; 14) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli wskazane); 15) oznaczenie przeciwciał anti-HCV; 16) oznaczenie przeciwciał anti-HBc total; 17) oznaczenie antygenu HBs; 18) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; |

| | | |
|---|--|---|
| <p>3.2) cechy aktywnego zapalenia tętnic w badaniu obrazowym (PET, MRI, TK, USG).</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni tocilizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Pacjent, który osiągnął adekwatną odpowiedź na leczenie tocilizumabem i lekarz prowadzący podjął decyzję o zakończeniu lub wstrzymaniu leczenia, w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby lub w celu podtrzymania remisji, może mieć wznowione leczenie bez wstępnej kwalifikacji po uprzednim zgłoszeniu w SMPT.</p> <p>W sytuacji, gdy stan kliniczny pacjenta jest rozbieżny z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności terapii, jednak możliwe jest jego zabezpieczenie Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o włączeniu pacjenta do programu w celu zapobiegania utracie życia lub powstania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, stosując jednocześnie dodatkowe środki bezpieczeństwa zaordynowane przez lekarza prowadzącego, zgodnie z przyjętą praktyką lekarską lub wytycznymi klinicznymi.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4.</p> | | <p>19) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>20) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (wynik do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>21) wykonanie testu Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.</p> <p>5. Badania przy wznowieniu leczenia w programie</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC);</p> <p>2) oznaczenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;</p> <p>3) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>4) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>8) oznaczenie wskaźnika eGFR;</p> <p>9) badanie ogólne moczu;</p> <p>10) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli dotyczy);</p> <p>11) oznaczenie przeciwciał anty-HCV;</p> <p>12) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>13) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>14) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (do 6 miesięcy przed podaniem leku).</p> <p>Obligatoryjnie należy wykonać badania pkt. 1-10. Pozostałe badania do decyzji lekarza prowadzącego</p> <p>6. Monitorowanie terapii tocilizumabem</p> |
|---|--|---|

| | | |
|---|--|---|
| <p>Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Cykl leczenia tocilizumabem trwa do 12 miesięcy (13 podań leku) z możliwością przedłużenia leczenia po odnotowaniu tego faktu w SMPT przez lekarza prowadzącego.</p> <p>Lekarz może podjąć decyzję o wstrzymaniu leczenia w programie w przypadku uzyskania trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza może być bezpiecznie kontrolowana z zastosowaniem standardowej terapii.</p> <p>7. Kryteria oceny skuteczności leczenia</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <p>ustąpienie lub istotne zmniejszenie objawów klinicznych GCA i obniżenie wyjściowo podwyższonych parametrów zapalnych (OB, CRP) stwierdzone po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) terapii.</p> <p>8. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 8) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu; 9) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>; 10) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 11) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 12) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 13) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 14) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. | | <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem z oznaczeniem płytek krwi (PLT) oraz bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC); 2) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowa (AST); 5) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB); 6) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP); 7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; <p>Badania wykonuje się po 3 i 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc), a następnie co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia podawania leku wraz z oceną skuteczności zastosowanej terapii w oparciu o ocenę aktywności choroby na podstawie występowania klinicznych objawów GCA i wartości parametrów zapalnych OB i CRP.</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>7. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą |
|---|--|---|

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności leczenia zawartych w punkcie 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |
|--|--|--|