



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq[®] (upadacytynib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska sp. z o.o.

Warszawa, 1.06.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 1.06.2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.8.2026.5.KC z dnia 11.05.2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 19 grudnia 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego - Oszacowanie liczebności populacji - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis interwencji - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
[Redacted]	- Finansowanie terapii w Polsce - Aktualna praktyka kliniczna - Niezaspokojona potrzeba medyczna - Wybór i opis komparatora - Wytyczne kliniczne
[Redacted]	- Kontrola merytoryczna - Opis komparatora

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogeneza	13
3.4. Rozpoznanie	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania	18
3.6. Epidemiologia	19
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	22
4.1. Wytyczne kliniczne.....	22
4.2. Finansowanie terapii w Polsce	34
4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	36
4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza	38
5. Interwencja – Rinvoq®	41
5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu	44

6. Wybór komparatora.....	49
6.1. Komparator	51
6.1.1. Tocilizumab	51
6.1.2. Prednizon.....	52
7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby	54
7.1. Monitorowanie postępów choroby	56
8. Rodzaj i jakość dowodów	57
8.1. Kierunki analiz – PICOS.....	58
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	61
9. Spis tabel	62
10. Bibliografia.....	63

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. American College of Rheumatology – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWTTC	ang. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre – walijskie centrum ds. leków i toksykologii
BIA	ang. Budget Impact Analysis – analiza wpływu na budżet
BSR	ang. British Society of Rheumatology – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency, fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. C-reactive protein – białko C-reaktywne
DNA	ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EULAR	ang. European Alliance of Associations for Rheumatology – Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GCA	ang. giant cell arteritis – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. intravenosus – dożylnie
ICD	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL-6	interleukina 6
JAK	ang. Janus kinase – kinaza janusowa
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
mIL-6R	ang. membrane-bound Interleukin-6 Receptor – błonowy receptor dla interleukiny 6
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	ang. methotrexate – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NHS	ang. National Health Service – narodowa służba zdrowia w Szkocji
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OB	odczyn Biernackiego
ODP	odpłatność
p.o.	łac. per os – doustnie

Skrót	Rozwinięcie
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PET	ang. positron emission tomography – pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMR	ang. polymyalgia rheumatica – polimialgia reumatyczna
s.c.	łac. sub cutem – podskórze
sIL-6R	ang. soluble Interleukin-6 Receptor – rozpuszczalny receptor dla interleukiny 6
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – szkockie konsorcjum ds. leków
SMPT	system monitorowania programów lekowych
STAT	ang. signal transducers and activators of transcription – przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji
TK	tomografia komputerowa
TNF	ang. tumour necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów
TOC	tocilizumab
TYK2	ang. tyrosine kinase 2 – kinaza tyrozynowa
UPA	upadacytytib
USG	ang. ultrasonography – badanie ultrasonograficzne
ZOMZ	Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA) to choroba zapalna dużych i średnich naczyń prowadząca do ich zwężenia a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów. Uważa się ją za stan nagły wymagający pilnej interwencji. Występuje głównie u osób w wieku powyżej 50 r.ż. Główną rolę w patogenezie choroby odgrywa T-zależna odpowiedź komórkowa. Objawy kliniczne wynikają z niedokrwienia obszarów zaopatrywanych zajęętymi tętnicami. Opóźnienie leczenia może prowadzić do poważnych powikłań, w tym utraty wzroku i udarów mózgu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Rinvoq®*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.75.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

W omawianej populacji docelowej jako niezaspokojoną potrzebę leczniczą uznaje się:

- brak dostępu do nowych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych o innych mechanizmach działania niż obecnie finansowane, które pozwoliłyby osiągnąć trwałą remisję choroby;
- konieczność ograniczenia stosowania glikokortykoidów z uwagi na liczne działania niepożądane i ryzyko nawrotu przy próbie ich odstawienia;
- wysokie ryzyko udaru lub utraty wzroku ze względu na chorobę o złym rokowaniu;
- potrzebę poprawy jakości życia chorych.

Produkt leczniczy Rinvoq® finansowany w ramach II. części Programu lekowego B.75 może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu GCA, ze względu na to, że:

- oferuje chorym z GCA możliwość stopniowego odstawiania glikokortykosteroidów (GKS) i osiągnięcia trwałej remisji choroby;
- w przeciwieństwie do refundowanego obecnie w Polsce w leczeniu GCA tocilizumabu stanowiącego selektywny inhibitor receptora IL-6, upadacytyrib to selektywny inhibitor JAK, który nie blokuje jednej konkretnej cytokiny, tylko hamuje przekazywanie sygnału wielu cytokin prozapalnych.
JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. W praktyce UPA wykazuje dzięki temu szerokie działanie immunomodulujące.
- dostępny jest w formie tabletek doustnych, co może wpływać korzystnie na stosowanie się chorych do zaleceń i powoduje mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych;
- jest już finansowany w Polsce w innych chorobach autoimmunologicznych – czyli jest lekiem o ugruntowanej skuteczności i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Rinvoq®.

Wskazanie wnioskowane: w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)

Dawkowanie w GCA: 15 mg raz na dobę w skojarzeniu ze stopniowo zmniejszającymi dawkami kortykosteroidów.

Upadacytynibu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby. Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę

Mechanizm działania: Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK, będących wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym w odpowiedziach zapalnych, hematopoizie i nadzorze immunologicznym.

KOMPARATOR

Jako komparatory dla leku Rinvoq® (upadacytynib) wskazano:

- tocilizumab podawany dożylnie¹ – w populacji po niepowodzeniu GKS lub gdy występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach;
- GKS – w populacji po niepowodzeniu terapii tocilizumabem (TOC) lub gdy u chorych występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania TOC.

EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- zaostrzenie lub zmniejszenie objawów choroby;
- stosowanie kortykosteroidów;
- obniżenie poziomu parametrów stanu zapalnego (OB, CRP);
- jakość życia chorych;
- punkty końcowe zgłaszane przez chorych (np. zmęczenie);
- profil bezpieczeństwa.

KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie

¹ Zgodnie z treścią ChPL RoActemra® tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylniej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem refundacyjnym). Tocilizumab w postaci dożylnej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Rinvoq® (upadacytynib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq® (upadacytynib, UPA) we wskazaniu zgodnym z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq®, tj. w **leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)**. Upadacytynib stosuje się w skojarzeniu ze stopniowo zmniejszanymi dawkami kortykosteroidów [ChPL Rinvoq®].

Produkt leczniczy Rinvoq® (upadacytynib) ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.75 Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)*, w ramach II części tego programu: *Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) (ICD-10: M31.5, M31.6)*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.75.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic to przewlekła, autoimmunologiczna choroba zapalna naczyń średnich i dużych. Zazwyczaj proces zapalny dotyczy tętnic odchodzących od łuku aorty, np. tętnic szyjnych i ich zewnątrzczaszkowych odgałęzień. Dawniej GCA nazywano zapaleniem tętnicy skroniowej, ze względu na lokalizację objawów [Milchert 2024, Weyand 2023]. Choroba charakteryzuje się zapaleniem trójwarstwowej ściany naczynia, często ziarniniakowym, powodując jego zamknięcie, rozwarstwienie ściany i powstawanie tętniaków [Weyand 2023].

Klasyfikacja i nomenklatura układowych zapaleń naczyń obejmuje zróżnicowaną grupę schorzeń i wciąż wywołuje sporo kontrowersji. Zgodnie z klasyfikacją opracowaną podczas *International Chapel Hill Consensus Conference* w 2012 r. nieinfekcyjne zapalenia naczyń dzieli się na grupy w zależności od rodzaju i średnicy zajętych naczyń krwionośnych. Według tej klasyfikacji GCA stanowi grupę zapaleń naczyń dużych [Żychowska 2020].

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic określane jest kodem:

- M31.5 Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic ze współistnieniem polimialgii reumatycznej
- M31.6 Inne olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic [Klasyfikacja ICD-10].

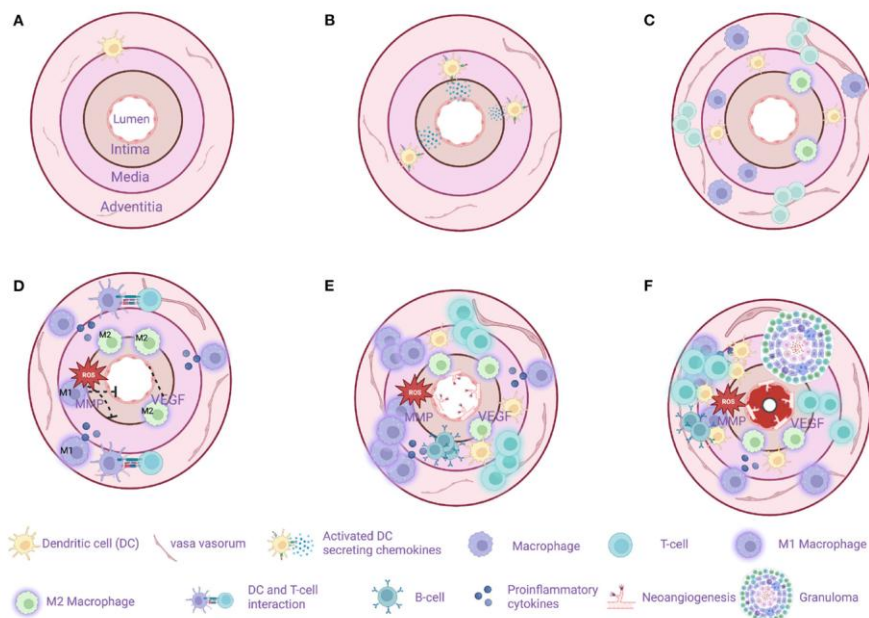
3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza nie są do końca poznane. Prawdopodobnie czynnikiem wywołującym stan zapalny jest aktywacja komórek dendrytycznych znajdujących się na granicy przydanki i warstwy środkowej tętnicy oraz receptorów *toll-like* przez nieznany antygen [Masłowski 2015]. Część badań sugeruje związek między GCA a niektórymi antygenami leukocytarnymi klasy I i II [Koster 2017]. Proces zapalny toczy się początkowo w błonie środkowej tętnic (*media*), następnie obejmując błonę wewnętrzną tętnic (*intima*). Powoduje to uszkodzenie naczyń, zwężenie tętnic i może doprowadzić do niedokrwienia [Weyand 2023, Stamatidis 2022].

Istotną rolę odgrywa także interleukina 6 (IL-6) oraz interferon gamma, przekazując sygnały za pośrednictwem szlaku kinaza janusowa – przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (JAK-STAT) [Ameer 2024, Esen 2024].

Na poniższym rysunku przedstawiono model etapów patogenezy GCA.

Rysunek 1.
Model etapów patogenezy GCA



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Stamatis 2022*

3.4. Rozpoznanie

Badanie przedmiotowe

W czasie oceny klinicznej dokonuje się **obustronnego pomiaru ciśnienia** w celu wykrycia jednostronnego zwężenia naczyń. Wykonuje się także **badanie fizykalne** pogrubiałej tętnicy skroniowej raz osłuchuje się tętnice podobojczykowe oraz pachowe [Ness 2013].

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Sojuszu Stowarzyszeń Reumatologicznych (EULAR) wszystkich chorych ≥ 50 r.ż. z ostrymi lub podostryymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi GCA należy skierować na wielospecjalistyczną diagnostykę i leczenie.

Do objawów tych zalicza się:

- pojawienie się nowego bólu głowy o zlokalizowanym charakterze;
- objawy ogólne (np. zmniejszenie masy ciała >2 kg, stan podgorączkowy, zmęczenie, poty nocne);
- chromanie żuchwy i/lub dolegliwości bólowe języka;
- objawy oczne, np. zaniewidzenie jednooczne, nagła utrata wzroku, podwójne widzenie;

- objawy polimialgii reumatycznej (PMR);
- chromanie kończyny [EULAR 2020].

Główne objawy w badaniu przedmiotowym to:

- tkiwość i/lub pogrubienie tętnic skroniowych powierzchownych, z możliwym osłabieniem tętna lub jego brakiem;
- tkiwość owłosionej skóry głowy;
- szmery naczyniowe (słyszalne szczególnie w okolicy pachowej);
- osłabione tętno lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi w kończynach górnych;
- nieprawidłowości w badaniu okulistycznym (np. przednia neuropatia niedokrwienna nerwu wzrokowego, porażenie nerwów okoruchowych, niedrożność naczyń tętniczych siatkówki, niedokrwienie naczyńówki) [EULAR 2020].

Badania laboratoryjne

W badaniach laboratoryjnych u chorych na GCA zazwyczaj obserwuje się istotnie **podwyższone parametry stanu zapalnego**, tj.:

- stężenie białka C-reaktywnego (CRP), tj. białka ostrej fazy;
- odczynu Biernackiego (OB), tj. prędkość opadania erytrocytów (w niektórych przypadkach nawet 100 mm/godz.) w odpowiedzi na podwyższone stężenie IL-6 [EULAR 2020, Żychowska 2020].

Biopsja oraz badania obrazowe

Za złoty standard rozpoznania GCA uznawano **biopsję tętnic skroniowych**, jednak w ostatnich latach zaobserwowano, że badanie to wiąże się ze znacznymi ograniczeniami a jego wynik może być fałszywie ujemny [EULAR 2024, Żychowska 2020]. Obecnie zalecenia dotyczące wykonania biopsji tętnic skroniowych nie są jednoznaczne. Według EULAR badanie to przeprowadza się w niektórych sytuacjach, np. gdy nie jest możliwe szybkie wykonanie badań obrazowych [EULAR 2024], z kolei Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR) wykonanie biopsji zaleca w pierwszej kolejności² [ACR 2021].

² Amerykańskie zalecenia podyktowane są niższą powszechnością badań obrazowych w Stanach Zjednoczonych i związanym z tym mniejszym doświadczeniem specjalistów w tym zakresie.

Zgodnie z zaleceniami EULAR obecnie jako pierwsze wykonuje się **badanie ultrasonograficzne (USG) tętnic skroniowych oraz tętnic pachowych**. Badanie umożliwia wykrycie zmian zapalnych w ścianach naczyń u chorych z podejrzeniem GCA. Jako alternatywę dla USG tętnic czaszkowych dopuszcza wykonanie **pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem fluorodeoksyglukozy** lub **obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI)** [EULAR 2024].

U chorych z ujemnym wynikiem biopsji ACR zaleca **PET lub tomografię komputerową**. Ponadto stosuje się nieinwazyjne obrazowanie naczyń za pomocą **angiografii metodą rezonansu magnetycznego** lub **angiografii metodą tomografii komputerowej** u chorych z nowo rozpoznanym GCA, ponieważ techniki te pozwalają na wykrycie zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań, takich jak tętniaki czy zwężenia [ACR 2021].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Klasyczna postać choroby rozpoczyna się zazwyczaj silnym bólem głowy, o nowym dla chorego charakterze i z przeczulicą skóry głowy, występującym najczęściej obustronnie w okolicy skroniowej. Ból nie ustępuje całkowicie pod wpływem leków przeciwbólowych i mogą mu towarzyszyć obrzęk i bolesność w przebiegu tętnicy skroniowej [Milchert 2024]. Ponadto w początkowej fazie GCA dominują niespecyficzne objawy układowe (osłabienie, nocne poty oraz stany podgorączkowe lub gorączka, zmniejszenie masy ciała/jadłowstręt) [Milchert 2024, Lyons 2020, Żychowska 2020]. Objawy te, będące konsekwencją zajęcia naczyń czaszkowych, występują u 50% chorych na GCA [Lyons 2020].

Większość chorych (ok. 80%) zgłasza objawy wynikające z niedokrwienia czaszkowego [Castañeda 2022]. Należą do nich:

- pogrubienie tętnicy skroniowej (85% chorych) [Sheth 2022];
- ból głowy (2/3 chorych) [Milchert 2024], jednak niektóre źródła wskazują nawet ponad 90% [Borchers 2012];
- tkliwość skóry owłosionej głowy (23-52% chorych) [Borchers 2012];
- chromanie żuchwy (ok. 50% chorych) [Masłowski 2015];
- zapalenie języka (10% chorych), a nawet martwica języka [Żychowska 2020];

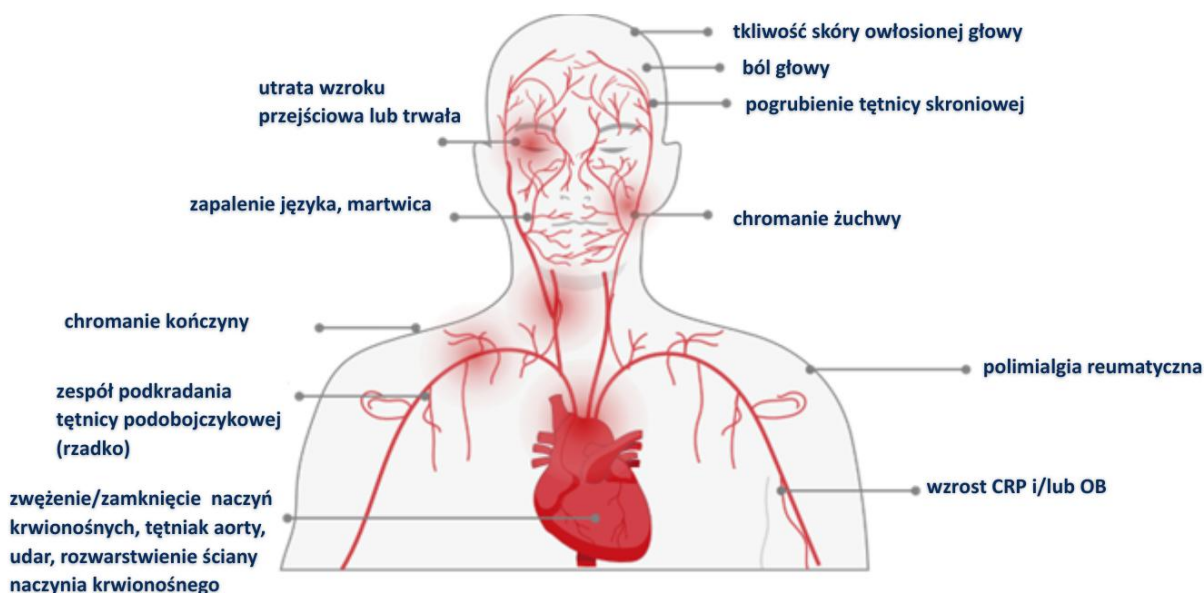
- utrata wzroku – jeden z najpoważniejszych objawów GCA – nawet u 30% nieleczonych chorych [Watts 2022], przejściowa utrata wzroku może dotyczyć 14% chorych, a trwała: 17% chorych [Hemmig 2023];
- objawy neurologiczne (do 30% chorych) – polineuropatia, mononeuropatie, rzadziej napady przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar mózgu [Masłowski 2015].

U zdecydowanej większości chorych na GCA (90-100%) występują również podwyższone markery stanu zapalnego (OB i/lub CRP) [Borchers 2012]. U ok. 30-80% chorych dochodzi do zajęcia naczyń pozaczaskowych i uszkodzenia dużych naczyń (np. aorty i jej głównych odgałęzień) [Ponte 2015]. Wówczas rozwijają się takie objawy jak chromanie kończyny czy zespół podkradania tętnicy podobojczykowej [Castañeda 2022].

U 40-60% chorych na GCA współwystępuje polimialgia reumatyczna [Żychowska 2020], która objawia się porannym bólem i zesztywnieniem szyi, stawów barkowych, obręczy barkowej i miednicy. Objawy te prowadzą do upośledzenia funkcjonowania fizycznego. Polimialgii reumatycznej towarzyszy ogólnoustrojowa odpowiedź układu odpornościowego wyrażona podwyższonymi wskaźnikami ostrej fazy [Sheth 2022, Borchers 2012]. U ok. 15-20% chorych z PMR może dojść do rozwoju GCA [Li 2021].

Na poniższym rysunku przedstawiono typowe objawy choroby.

Rysunek 2. Typowe objawy GCA



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Borchers 2012, Masłowski 2015, Sheth 2022, Hemmig 2023, Castañeda 2022*

U chorych na GCA obserwuje się także objawy dermatologiczne, m.in.:

- rumień;
- obrzęk skóry w okolicy przebiegu tętnicy skroniowej;
- wykwity plamicze, pęcherzowe;
- utrata włosów w okolicy skroniowej;
- wybroczyny w okolicy okołoooczodołowej;
- obrzęk twarzy i szyi (zwykle bolesny, nasilony na policzkach i powiekach);
- obecność zapalnych guzków na twarzy i kończynach;
- zmiany martwicze skalpu [Żychowska 2020].

Po latach od rozpoznania mogą powstawać tętniaki [Masłowski 2015].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic to choroba ogólnoustrojowa o zróżnicowanym czasie trwania. Większość chorych stopniowo zmniejsza dawki kortykosteroidów i odstawia je po kilku latach leczenia. U części chorych konieczne jest jednak długotrwałe leczenie kortykosteroidami w niskich dawkach [Ameer 2024].

U chorych nieleczonych rokowania są złe [Ameer 2024]. Choroba wiąże się z wyższą śmiertelnością w porównaniu z osobami bez GCA, jednak ryzyko zgonu zmniejsza się po pierwszym roku od rozpoznania [Li 2018]. Główną przyczyną zgonu jest zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Śmiertelność z powodu tych powikłań wynosi ok. 1-3%. Chorzy z zajętymi chorobowo dużymi naczyniami pozaczaszkowymi mogą wymagać przedłużonego leczenia glikokortykosteroidami (GKS). Są również narażeni na zwiększoną śmiertelność i ryzyko nawrotów. Zajęcie dużych naczyń zwiększa także ryzyko tętniaków aorty, które wynosi 14% w czasie 4 lat w porównaniu do 5% u chorych z objawami ograniczonymi do tętnic czaszkowych. Ryzyko rozwoju tętniaka aorty u chorych na GCA jest dwukrotnie wyższe niż u osób zdrowych [Ameer 2024].

Obecność silnej odpowiedzi zapalnej (gorączka, utrata masy ciała, OB ≥ 85 mm/godz. oraz hemoglobina ≤ 11 g/dl) w czasie rozpoznania stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy i wskazuje na wydłużony czas leczenia i wyższe ryzyko nawrotów [Ameer 2024].

Choroba może doprowadzić do nieodwracalnych powikłań, takich jak udar, zawał serca, rozwój tętniaka aorty lub nawet zgon [Żychowska 2020]. Najgroźniejsze powikłania to pęknięcie tętniaka i rozwarstwienie aorty [Masłowski 2015]. Jeśli nie zostanie podjęte leczenie może dojść do jednostronnej lub obustronnej utraty wzroku – przy zajęciu tętnic rzęskowych lub ocznych dochodzi do utraty wzroku u 20% chorych, z czego w 50% przypadków obustronnie [Żychowska 2020, Masłowski 2015].

U chorych na GCA ryzyko wystąpienia chorób współistniejących jest wyższe niż w populacji osób zdrowych, m.in. ryzyko wystąpienia udaru, cukrzycy, nadciśnienia, dyslipidemii, depresji i reumatoidalnego zapalenia stawów [Li 2017]. Niektóre choroby współistniejące mogą nasilać się po wystąpieniu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie długotrwałym. Kortykosteroidy, będące podstawą terapii GCA, istotnie zwiększają ryzyko rozwoju osteoporozy, złamań, nadciśnienia, cukrzycy, zakażeń oraz mają niekorzystny wpływ na układ pokarmowy [Broder 2016, Petri 2015].

3.6. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne – świat

Choroba rozwija się głównie u kobiet (w stosunku 2,5:1), prawie wyłącznie po 50. roku życia [Li 2021, Żychowska 2020]. Średnia zapadalność na GCA na świecie wynosi 10,0 na 100 000 osób w wieku ≥ 50 lat. Najwyższą zapadalność odnotowano w Skandynawii (21,6 na 100 000

osób ≥ 50 r.ż.), następnie w Ameryce Północnej i Południowej (10,89 na 100 000 osób ≥ 50 r.ż.), Oceanii (7,8 na 100 000 osób ≥ 50 r.ż.) oraz Europie (7,3 na 100 000 osób ≥ 50 r.ż.) [Watts 2022].

Uśredniona chorobowość na GCA na świecie wynosi 51,74 przypadków na 100 000 osób powyżej 50. roku życia [Li 2021]. Nowsze badania wskazują na rosnącą częstość występowania [Watts 2022].

Śmiertelność na świecie wynosi średnio 20,44 na 1 000 osób powyżej 50. r.ż. Najwyższą śmiertelność odnotowano w Hongkongu (52,63/1 000 osób > 50 r.ż.), a najniższą w USA (34,09/1 000 osób > 50 r.ż.). Obecnie obserwuje się tendencję do zmniejszania śmiertelności w czasie, w tempie 0,14 przypadków na 1 000 osób rocznie [Li 2021].

Dane epidemiologiczne – Polska

W Polsce średnia częstość występowania według rejestru POLVAS wynosiła w 2019 r. 8,38 przypadków na 100 000 osób powyżej 50. r.ż. i różniła się w zależności od województwa (zakres: 2,57 do 24,92). Do rejestru włączono 219 chorych na GCA od 2019 r. W 2008 r. odnotowano 109 chorych na GCA leczonych w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia, **a w 2019 r. liczba ta zwiększyła się do 1 005 przypadków** (chorzy leczeni ambulatoryjnie i hospitalizowani) [Milchert 2024a].

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii z 2024 r. w Polsce wśród osób powyżej 50. r.ż. było ok. 2 000 chorych na GCA i co roku notuje się ok. 7/100 000 nowych zachorowań na GCA u osób powyżej 50. r.ż. Do terapii tocilizumabem szacunkowo kwalifikowałoby się 10-20% chorych, tj. ok 90 chorych na rok³. Można przypuszczać, że liczba chorych kwalifikujących się do leczenia upadacytinibem w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie zbliżona [Raport AOTMiT 2024].

³ Dane szacunkowe przed rozpoczęciem finansowania tocilizumabu. Aktualnie tocilizumab jest już refundowany w leczeniu GCA w ramach programu lekowego B.75

Tabela 1.
Wskaźnik zapadalności i chorobowości na GCA w Polsce (dane z 2024 r.)

Parametr	Wskaźnik
Chorzy na GCA – osoby powyżej 50. r.ż.	
Zapadalność	7-8,38/100 000 osób [Raport AOTMiT 2024, Milchert 2024a]
Chorobowość	ok. 2 000 osób [Raport AOTMiT 2024]

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Rinvoq®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje na temat zalecanego sposobu postępowania w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 4.1, 4.2, 4.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.

Wyszukiwano jedynie zagraniczne wytyczne kliniczne kluczowych organizacji w tej dziedzinie⁴, opublikowane nie wcześniej niż w 2020 r.⁵, ponieważ, w świetle aktualnej wiedzy, najnowsze zalecenia prezentują najlepszy sposób postępowania. W czasie wyszukiwania wytycznych nie stosowano takiego ograniczenia dla dokumentów w języku polskim.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu GCA. Nie odnaleziono wytycznych leczenia wydanych przez polskie organizacje, z wyjątkiem artykułu *Gonczarz 2023* będącego tłumaczeniem na j. polski wytycznych wydanych przez ACR. Uznano tym samym, że polskie wytyczne są tożsame z zaleceniami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego⁶.

Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.

⁴ Zidentyfikowano wytyczne norweskie, które w opinii analityków nie zostały opublikowane przez kluczową organizację w GCA, a ponadto dokument ten powstał na podstawie europejskich i brytyjskich wytycznych, w związku z czym odstąpiono od ich opisu. Odnaleziono także publikację będącą konsensusem eksperckim (Dejaco C., Kerschbaumer A., Aletaha D. i in., *Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica*. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):48-57), przy czym wytyczne te nie odnoszą się do rekomendowanego schematu leczenia w zakresie GCA, a jedynie do ogólnych zasad leczenia (np. leczenia wielospecjalistycznego, celów terapii, itp.). Odstąpiono zatem od ich opisu.

⁵ Wytyczne EULAR zostały opracowane w 2018 r., jednak ich publikacja miała miejsce dopiero w 2020 r., dlatego postanowiono włączyć je do analizy

⁶ W tabeli z opisem wytycznych nie wyodrębniano wytycznych polskich, ponieważ odnaleziono jedynie artykuł stanowiący tłumaczenie zaleceń ACR (*Gonczarz 2023*)

Organizacja ⁷ i rok wydania	Zakres
Wytyczne zagraniczne i polskie	
UpToDate 2025 [UpToDate 2025] ⁸	Leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic
NHS Highland 2023	Leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic
ACR 2021 [ACR 2021, Gonczarz 2023]	Leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic i zapalenie tętnic Takayasu
BSR 2020 [BSR 2020]	Diagnostyka i leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic
EULAR 2020 [EULAR 2020]	Postępowanie w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic

Glikokortykosteroidy

U chorych z rozpoznaniem GCA zaleca się stosowanie **GKS**. Droga podania, dawka oraz czas leczenia zależą od objawów, miejsc objętych stanem chorobowym, ryzyka nawrotu oraz toksyczności spowodowanej terapią. Leczenie GKS stanowi podstawę terapeutyczną GCA.

Leki immunosupresyjne

Leczenie GKS skojarzone z **tocilizumabem** (TOC) może istotnie zmniejszyć niezbędną dawkę GKS. Według wytycznych BSR tocilizumab jest szczególnie zalecany u chorych z wysokim ryzykiem toksyczności GKS. Jako alternatywę dla tocilizumabu wymienia się **metotreksat**. W razie nieskuteczności powyższych leków immunosupresyjnych ACR podaje, że można rozważyć zastosowanie GKS z **abataceptem**.

Leczenie w skojarzeniu **tocilizumabem** zamiast GKS w monoterapii jest szczególnie zalecane przy zajęciu dużych tętnic pozaczaszkowych. Według wytycznych ACR **metotreksat** jest zalecany, jeśli chory nie może przyjmować tocilizumabu z powodu nawracających zakażeń, perforacji przewodu pokarmowego lub zapalenia uchyłków w wywiadzie.

U chorych z nawrotem choroby zaleca się zwiększenie dawki GKS i dodanie tocilizumabu lub metotreksatu, jeśli występują objawy niedokrwienia narządów wewnętrznych.

⁷ ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne; BSR – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; EULAR – Europejska Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych; NHS – narodowa służba zdrowia w Szkocji (Highland to jeden z 14 regionów systemu opieki zdrowotnej, stanowiący największą administrację służby zdrowia w Szkocji)

⁸ Formalnie zalecenia *UpToDate* to nie są wytyczne tylko opracowanie poglądowe/podsumowanie zaleceń, ale przedstawiają one najnowsze zalecenia z 2025 r. dlatego zdecydowano o ich uwzględnieniu

Zwiększenie dawki GKS i dodanie tocilizumabu zamiast metotreksatu zaleca się, jeśli do nawrotu z objawami niedokrwienia narządów wewnątrzczaszkowych doszło w czasie stosowania GKS.

Zgodnie z wytycznymi *UpToDate* z 2025 r. u chorych z nowo rozpoznanym lub nawrotowym GCA, którzy są obciążeni wysokim ryzykiem działań niepożądanych związanych z GKS, stosuje się **upadacytynib** w dawce 15 mg/dobę doustnie w następujących sytuacjach:

- przeciwwskazania do stosowania TOC (np. perforacja przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie);
- działania niepożądane po leczeniu TOC;
- nawrót choroby mimo leczenia TOC;
- preferencja chorego dot. leczenia doustnego.

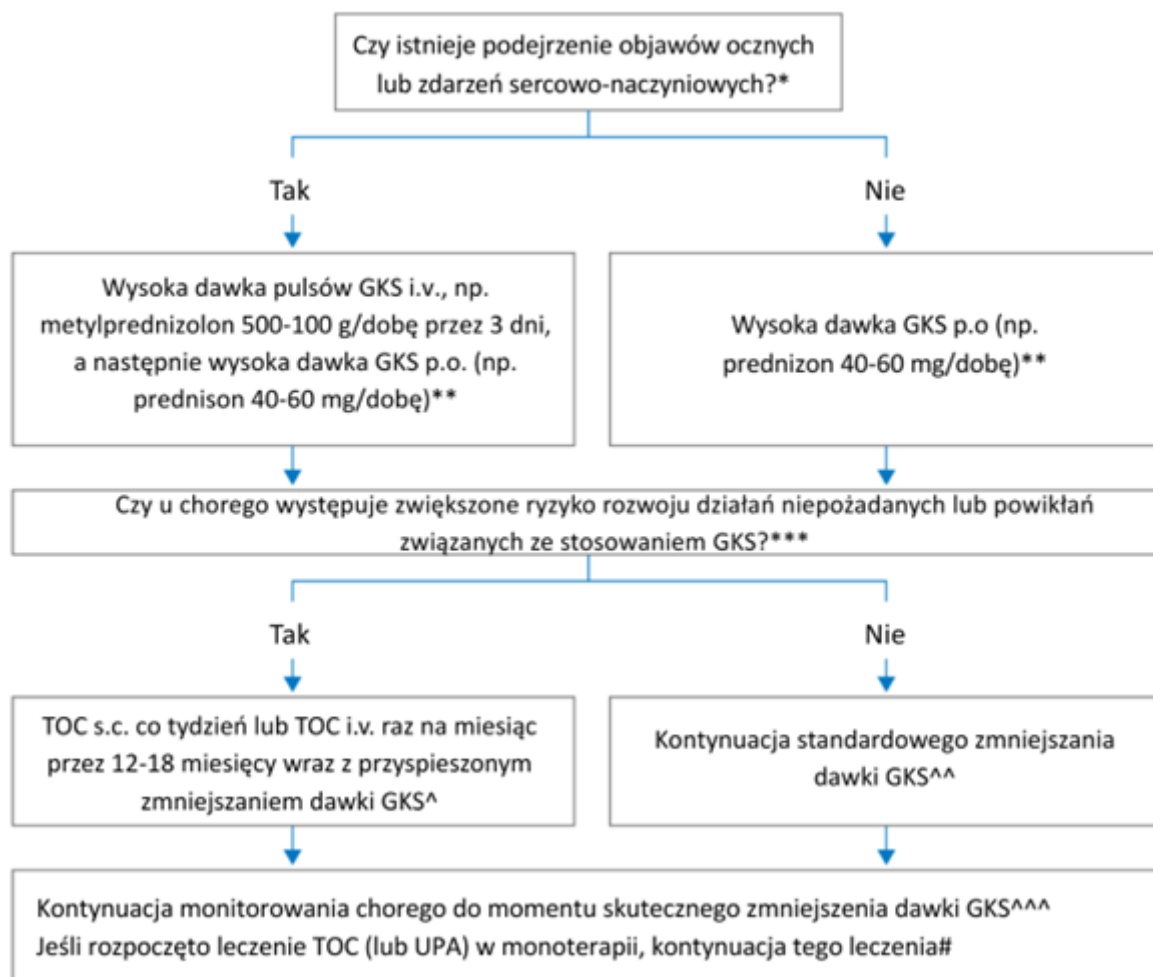
Według wytycznych niektórzy eksperci są skłonni stosować UPA lub TOC u wszystkich chorych z GCA, a decyzję o zakończeniu leczenia tymi lekami należy podejmować indywidualnie.

Inne opcje terapeutyczne

Nie zaleca się stosowania statyn, leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych. Według BSR brak wystarczających dowodów, aby zalecić jakiegokolwiek inne niż wskazane powyżej, doustne leki immunosupresyjne w GCA, w tym azatioprynę, leflunomid czy mykofenolan mofetylu. Planowe zabiegi wewnątrznaczyniowe lub operacje rekonstrukcyjne należy przeprowadzać w fazie stabilnej remisji. Pilnego skierowania do zespołu chirurgii naczyniowej wymaga jednak rozwarstwienie tętnicy lub krytyczne niedokrwienie naczyń. Chorym z ciężkim GCA leczonym immunosupresyjnie z nasilającymi się objawami niedokrwienia kończyny lub narządów wewnętrznych warunkowo zaleca się intensyfikację leczenia immunosupresyjnego zamiast leczenia operacyjnego z intensyfikacją leczenia.

Algorytm leczenia nowo rozpoznanego oraz nawrotowego GCA proponowany w dokumencie *UpToDate 2025* przedstawiono na poniższych rysunkach.

Rysunek 3.
Algorytm leczenia nowo rozpoznanego GCA



s.c. – podskórną, TOC – tocilizumab, UPA – upadacytynib, i.v. – dożylną, GKS – glikokortykosteroidy

*objawy oczne mogą obejmować zaniewiedzenie jednoocznego lub jednostronną utratę wzroku. Objawy sercowo-naczyniowe mogą obejmować przejściowy napad niedokrwienności, diplopię

**podejście do leczenia chorych z zajętymi dużymi naczyniami jest tożsame jak w przypadku chorych z czaszkowym GCA

***chorzy ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych lub powikłań związanych z leczeniem GKS to chorzy z osteoporozą, cukrzycą, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub jaskrą

^ UPA to właściwa alternatywa dla chorych z przeciwwskazaniami do TOC (np. perforacja przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie). Niektórzy eksperci są skłonni stosować UPA lub TOC u wszystkich chorych z GCA. Przyspieszona redukcja dawki GKS jest właściwa u chorych stosujących jeden z tych leków;

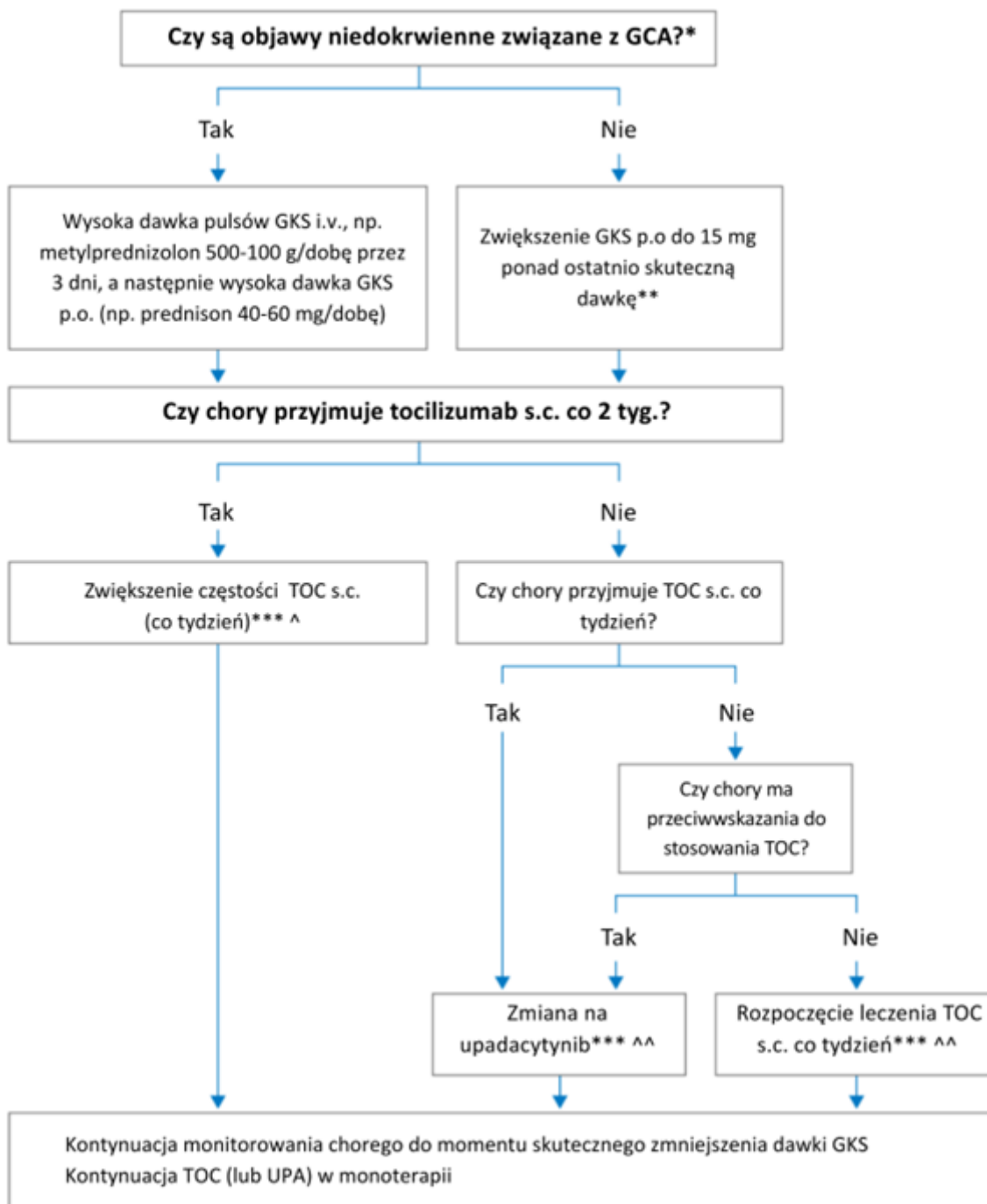
^^ więcej informacji dot. zmniejszania dawki GKS znajduje się w wytycznych;

^^^ więcej informacji dot. monitorowania i diagnostyki u chorych z zajęciem dużych naczyń znajduje się w wytycznych. Jeśli obecne są objawy zaostrzenia choroby w czasie zmniejszania dawki GKS, należy zastosować algorytm leczenia jak przy nawrocie choroby

#decyzję o zakończeniu leczenia TOC lub UPA należy podejmować indywidualnie

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń UpToDate 2025

Rysunek 4.
Algorytm leczenia nawrotowego GCA



s.c. – podskórnie, TOC – tocilizumab, UPA – upadacytynib, i.v. – dożylnie, GKS – glikokortykosteroidy
*objawy niedokrwienne mogą obejmować zaniewiedzenie jednooczne, jednostronną utratę wzroku, przejściowy napad niedokrwienności, diplopię

**mniejsze dawki (5-7,5 mg/dobę) są odpowiednie przy bólu głowy i PMR

***więcej informacji dot. dawkowania, drogi podania, przeciwwskazań oraz monitorowania znajduje się w wytycznych

[^]chorzy z przeciwwskazaniami do TOC co tydzień (np. wcześniejsza nietolerancja) powinni rozpocząć leczenie UPA;

^{^^}metotreksat może stanowić alternatywę dla TOC lub UPA dla chorych, którzy nie mogą stosować TOC lub UPA ze względu na koszty, nawracające zakażenia lub inny względy

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń *UpToDate 2025*

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 2.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
Wytyczne zagraniczne i polskie	
UpToDate 2025	<u>U chorych bez objawów niedokrwiennego uszkodzenia narządów</u> (np. utraty wzroku) <u>lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych</u> (np. udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego), leczenie GKS rozpoczyna się od prednizonu w dawce 40-60 mg/dobę (lub równoważnika) podawanego raz dziennie. Jeśli potencjalnie odwracalne objawy utrzymują się lub nasilają, dawkę można zwiększyć do maks. 80 mg prednizonu (lub równoważnika) aż do uzyskania kontroli objawów. U wszystkich chorych na GCA zaleca się rozpoczęcie leczenia od wysokiej dawki GKS zamiast dawki umiarkowanej. Nie stosuje się niższych dawek (tj. prednizon <40 mg/dobę) jako leczenia początkowego u żadnego chorego z nowo rozpoznanym GCA. Nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić rutynowe stosowanie dożylnych pulsów GKS u wszystkich chorych z GCA. Wyższej dawki początkowej GKS wymagają <u>chorzy, u których występują objawy oczne (np. jednostronna lub obustronna utrata wzroku, podwójne widzenie) lub zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienności)</u>, które mogą być związane z GCA. <u>Stosuje się jeden z dwóch schematów:</u> • 500-1000 mg metyloprednizolonu i.v. na dobę przez 3 dni, a następnie 40-60 mg/dobę prednizonu p.o.; • 1 mg/kg masy ciała prednizonu p.o. na dobę, jeśli nie można szybko rozpocząć terapii dożylnej. Leczenie GCA wymaga codziennego podawania GKS. Objawy GCA zazwyczaj szybko ustępują po rozpoczęciu leczenia GKS. Po 2-4 tygodniach terapii można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki. <u>Sposób redukcji dawki zależy głównie od tego, czy chory otrzymuje również tocilizumab lub upadacytyrib.</u> <u>U chorych z nowo rozpoznanym GCA, którzy są obciążeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z GKS</u>, zaleca się dodanie tocilizumabu do leczenia GKS. Do grupy ryzyka należą chorzy z osteoporozą, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub jaskrą. Tocilizumab stosuje się również <u>u chorych z nawrotem choroby</u>. Nie jest znany optymalny czas leczenia TOC. Tocilizumab podaje się w dawce 162 mg podskórnie raz w tygodniu lub jako dożylny wlew raz w miesiącu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. W przypadku podania dożylnego standardowa dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała co 4 tyg. (maks. 800 mg na wlew). Tocilizumab może być również stosowany jako monoterapia po zakończeniu leczenia GKS. <u>U chorych z nowo rozpoznanym lub nawrotowym GCA, którzy są obciążeni wysokim ryzykiem działań niepożądanych związanych z GKS</u>, stosuje się upadacytyrib w dawce 15 mg/dobę doustnie w następujących sytuacjach: • przeciwwskazania do stosowania TOC (np. perforacja przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie); • działania niepożądane po leczeniu TOC; • nawrót choroby mimo leczenia TOC; • preferencja chorego dot. leczenia doustnego. Upadacytyrib należy stosować z ostrożnością u chorych z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (np. choroba niedokrwienna serca, udar, zakrzepica żylna) ze względu na potencjalne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z inhibitorami JAK.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<u>U chorych, którzy nie mogą przyjmować tocilizumabu lub upadacytynibu z powodu ograniczonej dostępności, kosztów lub nawracających zakażeń</u> może być stosowany metotreksat jako alternatywny lek zmniejszający dawkę GKS. Metotreksat ma umiarkowaną skuteczność w redukcji całkowitej dawki glikokortykosteroidów i częstości nawrotów. Chorzy na GCA z zajęciem dużych naczyń są leczeni w podobny sposób jak chorzy bez zajęcia dużych naczyń. Dodatkowo u tych chorych zaleca się: • u chorych z krytycznym lub ograniczającym przepływ zajęciem tętnic szyjnych lub mózgowych do leczenia GKS i lekami oszczędzającymi steroidy dodaje się małą dawkę aspiryny. W przypadku stosowania aspiryny należy również podawać inhibitor pompy protonowej, żeby zmniejszyć ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego • dane dot. skuteczności terapii przeciwpłytkowej w zapobieganiu zdarzeniom niedokrwinnym u chorych na GCA są ograniczone. W leczeniu GCA nie należy stosować TOC z bardzo szybką redukcją dawki GKS, sekukinumabu, mawrilimumabu, abataceptu, baricytynibu, azatiopryny, ustekinumabu, cyklofosfamid, inhibitorów TNF, dapsonu, leflunomidu i leków blokujących IL-1 [brak wystarczających danych klinicznych].
NHS Highland 2023	W przypadku <u>silnego podejrzenia GCA</u> należy natychmiast rozpocząć podawanie prednizolonu w dawce 40-60 mg/dobę [zalecenie dotyczące dawkowania nieoparte na danych naukowych]. Niższe dawki mogą być odpowiednie u chorych o niższej masie ciała lub u chorych z większym ryzykiem działań niepożądanych, np. w cukrzycy, ciężkiej osteoporozie, szczególnie w przypadku <u>braku objawów niedokrwienia</u> (chromanie żuchwy/języka, przemijający atak niedokrwienności mózgu/udar mózgu, utrata wzroku). Wyższe dawki można rozważyć u chorych o większej masie ciała lub <u>z objawami niedokrwienia</u>. <u>Chorzy z utratą wzroku lub jej objawami</u> powinni zostać pilnie (tego samego dnia) skierowani do okulisty i mogą wymagać wstępnego pulsacyjnego podania metryloprednizolonu. W godzinach pracy leczenie to należy do obowiązków okulisty. Poza godzinami pracy ambulatoryjna opieka doraźna lub zespół medycyny ratunkowej powinien zorganizować pierwsze podanie 0,25 do 1 g metyloprednizolonu dożylnie i omówić dalsze postępowanie z okulistą następnego dnia. W przypadku <u>ustąpienia objawów GCA i prawidłowych wyników markerów stanu zapalnego</u> należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki GKS, dążąc do osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej 15-20 mg/dobę w okresie 2-3 miesięcy, a następnie do dawki 5 mg lub mniejszej w czasie 1 roku: • zalecany czas trwania monoterapii GKS wynosi 1-2 lata, pod warunkiem braku nawrotu choroby; • przerwanie monoterapii GKS przed upływem 1 roku wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu; • nie istnieje oparty na dowodach schemat stopniowego zmniejszania dawki; • początkowe zmniejszenie dawki może polegać na zmniejszeniu o 10 mg co 2 tygodnie do 20 mg/dobę, następnie o 2,5-5 mg co 2 tygodnie do 10 mg/dobę, a następnie o 1 mg co 1-2 miesiące; • u większości chorych odpowiedź kliniczna z normalizacją markerów stanu zapalnego powinna nastąpić w czasie 7-14 dni. W przeciwnym przypadku konieczna jest ponowna ocena rozpoznania. Lekarz rodzinny powinien ocenić i leczyć istotne w terapii GKS choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz ryzyko osteoporozy, zakażeń i chorób sercowo-naczyniowych. Zaleca się: • terapię doustnymi bisfosfonianami oraz 800 jednostek witaminy D +/- wapń, jeśli nie ma przeciwwskazań; • badanie obrazowe gęstości kości u chorych poniżej 65. roku życia; • rutynowe stosowanie aspiryny lub statyn nie jest zalecane w przypadku braku innych wskazań;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]										
	• terapię inhibitorami pompy protonowej – decyzja na podstawie indywidualnego ryzyka; • monitorowanie poziomu glukozy (raz dziennie ok. godziny 17:00) w przypadku wystąpienia cukrzycy lub hiperglikemii; • badanie okulistyczne w przypadku chorych z nadciśnieniem ocznym lub ryzykiem jaskry. W przypadku chorych z wysokim ryzykiem działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem GKS (np. niedostatecznie kontrolowana cukrzyca, ciężka osteoporoza, zaburzenia psychiczne) lub nawrotu choroby można rozważyć leczenie wspomagające tocilizumabem lub metotreksatem po konsultacji z reumatologiem. U osób, u których rozpoczęto leczenie skojarzone tocilizumabem lub metotreksatem można rozważyć szybszą redukcję dawki GKS.										
ACR 2021, Goncerz 2023	U chorych z nowo rozpoznanym GCA w indukcji remisji warunkowo zaleca się zastosowanie GKS: • i.v. (dożylnie) w pulsach zamiast p.o. (doustnie) w dużej dawce przy zagrożeniu utraty wzroku [poziom dowodów: bardzo niski]; • w dużej dawce p.o. zamiast w pulsach i.v., jeśli nie ma objawów niedokrwienia w obrębie czaszki [poziom dowodów: bardzo niski-niski]; • p.o. w skojarzeniu z tocilizumabem zamiast w monoterapii [poziom dowodów: niski-wysoki]. Dodanie tocilizumabu może istotnie zmniejszyć niezbędną dawkę GKS. Glikokortykosteroidy można stosować także 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; • p.o. w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym zamiast w monoterapii przy zajęciu dużych tętnic pozaczaszkowych [poziom dowodów: bardzo niski-niski]. U chorych z nowymi, utrzymującymi się lub nasilającymi się objawami zajęcia tętnic pozaczaszkowych (np. chromanie kończyny) lub zmianami uwidocznionymi w badaniach obrazowych do GKS należy dodać tocilizumab lub metotreksat, jeśli chory nie może przyjmować tocilizumabu z powodu nawracających zakażeń, perforacji przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków w wywiadzie lub zbyt wysokiego kosztu terapii); • p.o. w dużej zamiast w średniej dawce [poziom dowodów: niski-bardzo niski]; • p.o. codziennie zamiast co drugi dzień [poziom dowodów: niski]. Optymalny czas leczenia GKS nie jest znany i należy go uzależnić od stanu i preferencji chorego [poziom dowodów: niski-umiarkowany, stanowisko niesklasyfikowane]. Czas terapii zależy od objawów klinicznych, wystąpienia powikłań leczenia, liczby przebytych zaostrzeń, doświadczenia lekarza i preferencji chorego. Podkreśla się znaczenie ograniczania dawki i czasu stosowania GKS, ale ze świadomością, że dłuższe leczenie może być niezbędne do uniknięcia zaostrzeń. Zalecane dawki GKS <table border="1"> <thead> <tr> <th>Postać leku</th><th>Dawka</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>i.v. w pulsach</td><td>metyprednizolon 500-1000 mg/dobę przez 3-5 dni*</td></tr> <tr> <td>p.o. dawka duża</td><td>prednizon 1 mg/kg/dobę (maks. 80 mg/dobę)*</td></tr> <tr> <td>p.o. dawka średnia</td><td>prednizon 0,5 mg/kg/ dobę (u dorosłych zwykle 10-40 mg/dobę)*</td></tr> <tr> <td>p.o. dawka mała</td><td>prednizon ≤10 mg/kg/dobę *</td></tr> </tbody> </table> *lub równoważna dawka innego GKS	Postać leku	Dawka	i.v. w pulsach	metyprednizolon 500-1000 mg/dobę przez 3-5 dni*	p.o. dawka duża	prednizon 1 mg/kg/dobę (maks. 80 mg/dobę)*	p.o. dawka średnia	prednizon 0,5 mg/kg/ dobę (u dorosłych zwykle 10-40 mg/dobę)*	p.o. dawka mała	prednizon ≤10 mg/kg/dobę *
Postać leku	Dawka										
i.v. w pulsach	metyprednizolon 500-1000 mg/dobę przez 3-5 dni*										
p.o. dawka duża	prednizon 1 mg/kg/dobę (maks. 80 mg/dobę)*										
p.o. dawka średnia	prednizon 0,5 mg/kg/ dobę (u dorosłych zwykle 10-40 mg/dobę)*										
p.o. dawka mała	prednizon ≤10 mg/kg/dobę *										

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	U chorych z nawrotem GCA warunkowo zaleca się: • dodanie innego leku immunosupresyjnego, jeśli do nawrotu doszło w czasie stosowania średniej lub dużej dawki GKS [opinia eksperta]; • zwiększenie dawki GKS i dodanie innego leku immunosupresyjnego (tocilizumab lub metotreksat) zamiast wyłącznego zwiększenia dawki GKS, jeśli występują objawy niedokrwienia narządów wewnętrznych [opinia eksperta]; • zwiększenie dawki GKS i dodanie tocilizumabu zamiast metotreksatu, jeśli do nawrotu z objawami niedokrwienia narządów wewnętrznych doszło w czasie stosowania GKS [opinia eksperta]. Inne leki • u chorych z nowo rozpoznany GCA warunkowo <u>nie</u> zaleca się stosowania inhibitora reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (statyny) w leczeniu GCA [poziom dowodów: bardzo niski]. Statyny nie mają istotnego działania immunosupresyjnego. Ich zastosowanie zależy tylko od ryzyka sercowo-naczyniowego u chorego; • u chorych z krytycznym lub ograniczającym przepływ zajęciem tętnicy kręgowej lub szyjnej zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego [poziom dowodów: bardzo niski-umiarkowany]. Dzięki jego działaniu przeciwplatekowemu można zapobiegać zdarzeniom niedokrwinnym u chorych ze zwężeniem tętnic, które upośledza przepływ mózgowy. Nie ma dostatecznych danych dotyczących skuteczności kwasu acetylosalicylowego u chorych bez zwężenia tętnic szyjnych lub kręgowych. Leczenie operacyjne • u chorych z ciężkim GCA leczonych immunosupresyjnie, u których nasilają się objawy niedokrwienia kończyny lub narządów wewnętrznych, warunkowo zaleca się intensyfikację leczenia immunosupresyjnego zamiast leczenia operacyjnego z intensyfikacją leczenia immunosupresyjnego [poziom dowodów: bardzo niski-niski]; • u chorych z aktywnym GCA poddawanych operacji naczyniowej warunkowo zaleca się zastosowanie GKS w dużej dawce w okresie okołoperacyjnym [poziom dowodów: bardzo-niski]; • u wszystkich chorych na GCA wymagających operacji naczyniowej decyzja co do rodzaju zabiegu i czasu jego przeprowadzenia powinna zostać podjęta wspólnie przez chirurga i reumatologa [stanowisko niesklasyfikowane].
BSR 2020	Silne zalecenia w leczeniu GCA: • tocilizumab może być rozważany w skojarzeniu ze stopniowym zmniejszaniem dawki GKS, szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem toksyczności GKS lub z nawrotem choroby; • inhibitory TNF <u>nie</u> są zalecane [jakość dowodów: umiarkowana, poziom konsensusu 9,61]. Warunkowe zalecenia w leczeniu GCA: • standardowa dawka początkowa GKS wynosi 40-60 mg prednizonu (lub prednizolonu) p.o. na dobę [jakość dowodów bardzo niska, poziom konsensusu: 9,44]; • chorym na GCA z nagłą lub przejściową utratą wzroku można początkowo podać 500 mg-1 g metyloprednizolonu i.v. na dobę przez maks. 3 kolejne dni, zanim rozpocznie się terapię doustną prednizonem (lub prednizolonem). Jeśli natychmiastowe podanie i.v. nie jest możliwe, nie należy opóźniać rozpoczęcia leczenia doustnego prednizonem/prednizolonem [jakość dowodów bardzo niska, poziom konsensusu: 9,00];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- dawkowanie GKS należy stopniowo zmniejszać do całkowitego odstawienia w czasie 12-18 mies., o ile nie nastąpi nawrót objawów GCA, objawów przedmiotowych ani laboratoryjnych markerów stanu zapalnego. Szybsza redukcja dawki jest odpowiednia u chorych z wysokim ryzykiem toksyczności GKS i/lub u tych, którzy przyjmują jednocześnie leczenie oszczędzające stosowanie GKS [bardzo niski, poziom konsensusu: 8,81]; - należy przepisywać pojedynczą dzienną dawkę GKS zamiast stosowania dawkowania co drugi dzień lub podziału dawki w ciągu dnia [jakość dowodów bardzo niska, poziom konsensusu: 9,53]; u chorych z wysokim ryzykiem toksyczności GKS lub u tych, u których występują nawroty choroby można rozważyć metotreksat w skojarzeniu ze stopniowym zmniejszaniem dawki GKS. Brak wystarczających dowodów, aby zalecić jakiegokolwiek inne doustne leki immunosupresyjne w GCA, w tym azatioprynę, leflunomid czy mykofenolan mofetylu [jakość dowodów: niska, poziom konsensusu: 8,92]. Pozostałe zalecenia Brak zalecenia dotyczącego stosowania prednizonu o zmodyfikowanym uwalnianiu [jakość dowodów: niewystarczające dane, poziom konsensusu: 9,72]. Rutynowe stosowanie leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych w leczeniu GCA <u>nie</u> jest zalecane [jakość dowodów: niewystarczające dane, poziom konsensusu: 9,28]. Rutynowe stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu, takich jak statyny, w leczeniu GCA <u>nie</u> jest zalecane [jakość dowodów: niewystarczające dane, poziom konsensusu: 9,53].
EULAR 2020	Zalecenia w leczeniu GCA: - leczenie dużymi dawkami GKS (40-60 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) należy rozpocząć natychmiast u chorych z aktywnym GCA w celu indukcji remisji [poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: C, poziom konsensusu 9,8]. Po uzyskaniu kontroli nad chorobą zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS do dawki docelowej 15-20 mg/dobę w czasie 2-3 miesięcy, a następnie do ≤5 mg/dobę po 1 roku [poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D, poziom konsensusu 9,5]; - u wybranych chorych (choroba oporna na leczenie lub nawrotowa, zwiększone ryzyko działań niepożądanych lub powikłań związanych z GSK) należy stosować terapię uzupełniającą z zastosowaniem tocilizumabu [poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A, poziom konsensusu 9,4]. Alternatywnym lekiem jest metotreksat [poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A, poziom konsensusu 9,4]. - W przypadku dużego nawrotu choroby (niedokrwienie lub postępujące zapalenie naczyń) zaleca się ponowne włączenie lub zwiększenie dawki GKS, zgodnie z zaleceniami dla choroby nowo rozpoznanej [poziom dowodów: 2b, siła rekomendacji: C, poziom konsensusu 9,5]. W przypadku niewielkich nawrotów zaleca się zwiększenie dawki GKS co najmniej do dawki ostatnio skutecznej. Rozpoczęcie lub modyfikacja leczenia wspomagającego (np. lekami immunosupresyjnymi) należy rozważyć szczególnie przy chorobie nawrotowej [poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A, poziom konsensusu 9,6]. Inne leki <u>Nie</u> należy rutynowo stosować leczenia przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego, chyba że istnieją inne wskazania (np. choroba wieńcowa lub choroba naczyń mózgowych). W szczególnych sytuacjach, takich jak powikłania niedokrwienne naczyń lub wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, leczenie to można rozważyć w sposób indywidualny [poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: C, poziom konsensusu 9,4]. Leczenie operacyjne

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	Planowe zabiegi wewnątrznaczyniowe lub operacje rekonstrukcyjne należy przeprowadzać w fazie stabilnej remisji. Pilnego skierowania do zespołu chirurgii naczyniowej wymaga jednak rozwarstwienie tętnicy lub krytyczne niedokrwienie naczyń [poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: C, poziom konsensusu 9,8].

Skróty: i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie; TNF – czynnik martwicy nowotworów;

Poziom zaleceń i siła rekomendacji:

ACR: poziom dowodów określano zgodnie z wytycznymi GRADE, zgodnie z którymi wysoka jakość dowodów – dalsze badania prawdopodobnie nie zmieniają pewności co do efektu, umiarkowana jakość dowodów – dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność i mogą zmienić szacunek efektu, niska jakość dowodów – z bardzo wysokim prawdopodobieństwem dalsze badania będą miały istotny wpływ na pewność zalecenia i prawdopodobnie je zmienią; bardzo niska jakość dowodów – zalecenie jest bardzo niepewne. Rekomendacja warunkowa – zwykle oparta na dowodach niskiej lub bardzo niskiej jakości. Zalecane postępowanie może być odpowiednie dla większości chorych, ale alternatywa również jest rozsądna. Wymaga wspólnego podejmowania decyzji z chorym, brak dostatecznych danych, stanowisko odzwierciedla opinię głosujących. Stanowisko niesklasyfikowane - stanowiska eksperckie w sytuacjach, gdzie brak wystarczających danych do sformułowania rekomendacji GRADE, ale temat jest istotny klinicznie, opinia ekspercka.

BSR: poziom dowodów określano zgodnie z wytycznymi GRADE, zgodnie z którymi umiarkowana jakość dowodów – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność zalecenia i mogą je zmienić; niska jakość dowodów – z bardzo wysokim prawdopodobieństwem dalsze badania będą miały istotny wpływ na pewność zalecenia i prawdopodobnie je zmienią; bardzo niska jakość dowodów – zalecenie jest bardzo niepewne. Ponadto grupa robocza głosowała, oceniając każde zalecenie w skali od 0 do 10. Wynik konsensusu został zdefiniowany jako średnia wszystkich otrzymanych ocen;

EULAR: poziom dowodów określano zgodnie z wytycznymi Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, zgodnie z którymi: 1a – metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych, 1b – pojedyncze randomizowane badanie kontrolne wysokiej jakości, 2b – dobrze zaprojektowane badania kohortowe, 4 – opinie ekspertów, raporty przypadków, doświadczenie kliniczne. Siłę rekomendacji oceniano za pomocą liter, gdzie A – najsilniejsze zalecenie, oparte na dowodach poziomu 1a lub 1b, C – słabsze zalecenie, oparte na dowodach poziomu 3, D – najsłabsze zalecenie, oparte na dowodach poziomu 4 lub konsensusie ekspertów. Konsensus dotyczący każdej rekomendacji oraz ogólnych zasad był ustalany anonimowo po spotkaniu za pomocą e-maila, w skali od 0 do 10 (gdzie 10 oznacza pełną zgodę). Na podstawie kwestii spornych oraz luk w dostępnych dowodach opracowano agendę badawczą. Ostateczny manuskrypt został zatwierdzony przez Komitet Wykonawczy EULAR.

4.2. Finansowanie terapii w Polsce

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych leczeniem z wyboru w aktywnym GCA są glikokortykosteroidy doustne w wysokiej dawce i tocilizumab. U chorych stosuje się np. prednizon w dawce 40-60 mg/dl lub inny GKS w równoważnej dawce [UpToDate 2025]. W niektórych sytuacjach klinicznych można rozważyć GKS z metotreksatem lub GKS w monoterapii. Po uzyskaniu remisji klinicznej należy powoli redukować dawkę GKS do minimalnej skutecznej dawki. Gdy u chorych występują objawy oczne/ ryzyko utraty wzroku lub krytyczne niedokrwienie narządów wewnętrznych na początku choroby należy zastosować GKS dożylnie np. metyloprednizolon. W przypadku braku remisji klinicznej należy rozważyć dodanie lub zmianę leku immunosupresyjnego tzn. metotreksat lub abatacept zamiast tocilizumabu [ACR 2021, Goncerz 2023].

Obecnie w Polsce w ramach części II Programu lekowego B.75 finansuje się leczenie **tocilizumabem** w postaci dożylnej⁹ u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic [Obwieszczenie MZ]¹⁰.

W poniższej tabeli przedstawiono opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych klinicznych, jako potencjalnie zalecane w populacji docelowej oraz ich sposób finansowania w Polsce.

⁹ Zgodnie z treścią *ChPL RoActemra®* tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylnej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem refundacyjnym). Tocilizumab w postaci dożylnej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

¹⁰ Dodatkowo na stronie AOTMiT zidentyfikowano Opinię Rady Przejrzystości nr 115/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w której uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie chorych 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)”. W Uwadze Rady wskazano, że forma podskórna w równym stopniu zasługuje na refundację w ramach programu lekowego, ale obecnie forma ta nie jest w Polsce refundowana w leczeniu GCA [Opinia RP 115_2024, Obwieszczenie MZ].

Tabela 3.
Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w Polsce

Terapia ¹¹	ZOMZ	ODP	ICD-10 ¹²
Tocilizumab (RoActemra®) w postaci dożylniej	m.in. B.75	Bezpłatnie	m.in. GCA (M31.5, M31.6)
Metotreksat (Metotreksat Accord®)	A	Ryczałt Bezpłatnie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹³ oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	C.41	Bezpłatnie	Załącznik C.41
	D1 i D2	Bezpłatnie	W zakresie wskazań objętych refundacją
GKS (np. prednizon (Encorton®))	A	Ryczałt	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹⁴ oraz <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia
	A	Bezpłatny do limitu	Nowotwory złośliwe
	D1 i D2	Bezpłatnie	W zakresie wskazań objętych refundacją
Abatacept	Lek Orencia® (abatacept) nie jest refundowany w Polsce.		

Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia; ODP – odpłatność;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ, ChPL Metotreksat Accord®, ChPL Encorton®*

¹¹ Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

¹² Wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację.

¹³ Zarejestrowane wskazanie wg ChPL: ostra białaczka limfoblastyczna, profilaktyka białaczki oponowej, chłoniaki nieziarnicze, kostniakomięsak, wspomagająco w zaawansowanym raku piersi, rak głowy i szyi z przerzutami lub wznową, kosmówczak i inne rodzaje choroby trofoblastycznej, zaawansowany rak pęcherza moczowego.

¹⁴ Zarejestrowane wskazania wg ChPL obejmują m.in. choroby układu endokrynnego, kolagenozy choroby skóry i błon śluzowych, choroby przewodu pokarmowego, choroby układu krwiotwórczego, choroby neurologiczne, choroby oka, choroby reumatologiczne.

4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W Opinii nr 115/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku, Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie chorych 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)”. Rada uznała również, że forma podskórna w równym stopniu zasługuje na refundację w ramach programu lekowego [Opinia RP 115_2024].

Program lekowy B.75 Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)

Część II. Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) (ICD-10: M31.5, M31.6)

Od października 2024 roku w ramach części II programu lekowego B. 75 finansuje się leczenie **tocilizumabem** u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała¹⁵. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [Program lekowy B.75, Obwieszczenie MZ 2024, Obwieszczenie MZ].

¹⁵ Zgodnie z treścią *ChPL RoActemra®* tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylniej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem refundacyjnym). Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

Kryteria kwalifikacji chorych do Programu są następujące i muszą być spełnione łącznie:

- 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:
 - a) klinicznych objawów GCA z lub bez podwyższonych wartości parametrów zapalnych: OB $\geq$ 30 mm/godz. i/lub CRP $\geq$ 1 mg/dl (10 mg/l), lub
 - b) cechy aktywnego zapalenia tętnic w badaniu obrazowym: PET, MRI, tomografia komputerowa (TK), USG;
- 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej 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 [Program lekowy B.75].

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni tocilizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego [Program lekowy B.75].

Chory, 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 systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) [Program lekowy B.75].

Leczenie w programie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. Decyzja o wyłączeniu chorego wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.

Cykl leczenia tocilizumabem trwa do 12 miesięcy (13 podań leku) z możliwością przedłużenia leczenia po odnotowaniu tego faktu przez lekarza prowadzącego w SMPT. 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 [Program lekowy B.75].

W celu potwierdzenia skuteczności leczenia chory 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 [Program lekowy B.75].

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

- 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 powyżej w kryteriach potwierdzenia skuteczności leczenia;
- 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 [Program lekowy B.75].

4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic charakteryzuje się stanem zapalnym dużych i średnich naczyń krwionośnych, zwłaszcza tętnic w okolicy głowy i szyi. Choroba ta może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak udar mózgu lub utrata wzroku w wyniku zablokowania tętnicy nerwu wzrokowego [Żychowska 2020, Rozwodowska 2006]. Najczęstsze objawy u chorych z GCA obejmują bóle głowy, zmęczenie, utratę apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy grypopodobne, dreszcze i poty, depresję [Rozwodowska 2006, Żychowska 2020].

Objawy GCA mają znaczący wpływ na codzienne życie chorych, pracę zawodową i wykonywanie czynności. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic stanowi poważny problemem dla zdrowia publicznego, zwłaszcza gdy chory nie reaguje na standardowe leczenie lub może doświadczać nawrotów choroby [Ponte 2015, EMA EPAR 2025].

Głównym celem leczenia GCA jest zahamowanie stanu zapalnego i przywrócenie przepływu krwi w tętnicach objętych schorzeniem. Glikokortykosteroidy są obecnie podstawą leczenia GCA. Początkowo stosuje się wysokie dawki steroidów a następnie przez długi okres podejmowana jest próba zmniejszania ich dawki. W fazie zmniejszania dawki, u 50–80% chorych z GCA występuje zaostrzenie choroby [EMA EPAR 2025]. Glikokortykosteroidy, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania wysokich dawek, mogą także powodować liczne działania niepożądane, np. przyrost masy ciała, cukrzycę, podwyższone ciśnienie krwi, osteoporozę, jaskrę lub zaćmę [Curtis 2025].

Oprócz GKS, chorzy z GCA po zastosowaniu standardowej terapii, w tym z użyciem glikokortykosteroidów, mogą otrzymać w Polsce tocilizumab w ramach Programu lekowego B.75, przy czym obecnie refundowane jest jedynie podanie dożylne tego leku [Obwieszczenie MZ]. Tocilizumab jest jedynym refundowanym obecnie w Polsce zaawansowanym lekiem ogólnoustrojowym w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic [Hettel 2023].

Reumatolodzy stoją zatem przed poważnymi wyzwaniami w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, z ograniczoną liczbą dostępnych opcji terapeutycznych. Chęć zminimalizowania konieczności stosowania glikokortykoidów jest obecnie największym wyzwaniem w leczeniu GCA. Chociaż reumatolodzy dostrzegają korzyści wynikające z rozpoczynania leczenia glikokortykoidami nowo zdiagnozowanych chorych w celu zapobiegania postępowi choroby, możliwe działania niepożądane spowodowane długotrwałym stosowaniem GKS budzą obawy lekarzy i chorych. Według danych z abstraktu *Hettel 2023* większość reumatologów nadal w dużym stopniu stosuje u chorych GKS – stanowią one 89% recept dla chorych z GCA, co jest w znacznym stopniu spowodowane brakiem dostępności innych zaawansowanych terapii. Spośród chorych, którym przepisano tocilizumab, 65% rozpoczęło przyjmowanie leku w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Lekarze wskazują na trudności w zmniejszaniu dawki glikokortykosteroidów u chorych stosujących terapię skojarzoną, co przyczynia się do poszukiwania opcji leczenia ograniczających konieczność stosowania steroidów [Hettel 2023].

W związku z powyższym, w rozpatrywanej populacji chorych istnieje niezaspokojona potrzeba dotycząca wprowadzenia nowych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych o innych mechanizmach działania niż obecnie dostępne, które pozwoliłyby osiągnąć trwałą remisję choroby. Lekarze i chorzy oczekują, że nowe leki będą miały pozytywny wpływ na leczenie GCA [Hettel 2023], **zwłaszcza u chorych z bardzo dużym ryzykiem całkowitej i trwałej utraty wzroku, z przeciwwskazaniem do długotrwałego stosowania dużych dawek GKS oraz chorych z ciężkim zajęciem/zapaleniem aorty i jej odgałęzień** [Raport AOTMiT 2024].

Bardzo ważne jest, aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u coraz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy poszerzać dostęp chorych do kolejnych innowacyjnych terapii [Obarska 2022].

Produkt leczniczy Rinvoq® finansowany w ramach II części Programu lekowego B.75 **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.** Lek ten może **zaoferować chorym z GCA możliwość stopniowego odstawiania GKS i osiągnięcia trwałej remisji.**

W przeciwieństwie do refundowanego obecnie w Polsce w leczeniu GCA tocilizumabu stanowiącego selektywny inhibitor receptora IL-6, upadacytynib to selektywny inhibitor JAK, który nie blokuje jednej konkretnej cytokiny, tylko hamuje przekazywanie sygnału wielu cytokin prozapalnych. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. W praktyce UPA wykazuje dzięki temu szerokie działanie immunomodulujące [ChPL Rinvoq®].

Należy również zwrócić uwagę na następującą zależność – tocilizumab poprzez bezpośrednie zahamowanie osi IL-6 silnie obniża markery ostrej fazy, przez co CRP staje się mniej wiarygodnym wskaźnikiem aktywności choroby. Może to prowadzić do wystąpienia u chorych pozornie bardzo dobrych wyników w skalach zależnych od wyniku CRP. **Upadacytynib również obniża CRP, ale bardziej pośrednio, dlatego w przypadku UPA wskaźnik CRP zwykle lepiej koreluje z rzeczywistą aktywnością stanu zapalnego niż podczas terapii TOC.** Z perspektywy HTA zależność ta powoduje konieczność ostrożnej interpretacji wyników

dla punktów końcowych opartych na biomarkerach ostrej fazy, w przypadku porównawczej oceny skuteczności obu tych leków [Carvajal Alegria 2023].

Dodatkowo należy zauważyć, iż produkt leczniczy Rinvoq® dostępny jest w formie tabletek doustnych (w przeciwieństwie do obecnie dostępnego w ramach Programu lekowego B.75 tocilizumabu w postaci dożylniej). Doustna forma podania może wpływać korzystnie na stosowanie się chorych do zaleceń w czasie trwania terapii. Jest także związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. brakiem odczynów w miejscu wstrzyknięcia) [EMA EPAR 2025, Obwieszczenie MZ].

Należy podkreślić, iż produkt leczniczy Rinvoq® jest już finansowany w Polsce w innych chorobach autoimmunologicznych, np. chorobie Leśniowskiego – Crohna, reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, wrzodziejącym zapaleniu stawów kręgosłupa – czyli jest lekiem o ugruntowanej skuteczności i dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa [Obwieszczenie MZ].

5. Interwencja – Rinvoq®

Produkt leczniczy Rinvoq® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.12.2019 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

W kwietniu 2025 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Rinvoq® (upadacitinib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq®

Kod ATC¹⁶	L04AF03, leki immunosupresyjne, inhibitory kinazy janusowej
Status leku sierocego	Nie
Postać farmaceutyczna	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu w dawce 15 mg ¹⁷ . Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacytinib półwodny w ilości odpowiadającej 15 mg upadacytinibu.
Działanie leku	Upadacytinib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK, będących wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin

¹⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

¹⁷ lek dostępny także jest w dawkach 30 mg i 45 mg w innych wskazaniach

	i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów. W testach na komórkach ludzkich upadacytyrib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.
Zarejestrowane wskazanie	<u>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic u dorosłych chorych. <u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. <u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. <u>Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnej nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej u dorosłych chorych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie CRP i/lub wyniki MRI, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. <u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (radiograficzna spondyloartropatia osiowa)</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. <u>Atopowe zapalenie skóry</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego. <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka upadacytyribu wynosi 15 mg raz na dobę w skojarzeniu ze stopniowo zmniejszanymi dawkami kortykosteroidów. Upadacytyribu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby. Ze względu na przewlekły charakter olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic leczenie upadacytyribem w dawce 15 mg w monoterapii można kontynuować po

	odstawieniu kortykosteroidów. Leczenie trwające dłużej niż 52 tygodnie może być prowadzone w oparciu o aktywność choroby oraz decyzję lekarza i chorego. Sposób przyjmowania Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program Lekowy B.75 Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7) część II. Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) (ICD-10: M31.5, M31.6)
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnostyce i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (bardzo często, $\geq 1/10$) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg były: zakażenia górnych dróg oddechowych (J00-J06) (19,5%). Zasadniczo profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i (lub) ich rodzice bądź opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania upadacytynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Jeśli chora zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Nie wiadomo, czy upadacytynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i toksykologicznych dot. zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytynibu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie upadacytynibu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki. Nie oceniano wpływu upadacytynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na oddziaływanie na płodność. Należy poinformować chorych, aby niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na niedrożność żył siatkówki. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości należy odstawić leczenie upadacytynibem i zastosować odpowiednią terapię. Upadacytynib może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas leczenia produktem Rinvoq® mogą wystąpić zawroty głowy nieukładowe (ang. <i>dizziness</i>) oraz układowe (ang. <i>vertigo</i>).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Rinvoq® <u>nie jest oznaczony</u> symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że <u>nie będzie</u> dodatkowo monitorowany. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Upadacytynib jest finansowany w ramach programów lekowych B.32., B.33., B.35., B.36., B.55., B.82., B.124. Lek nie jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu.

Skróty: TYK2 – kinaza tyrozynowa 2, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Rinvoq®, Klasyfikacji ICD-10, Obwieszczenia MZ*

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

- AWTC (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awtc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W ramach przeszukiwania baz odnaleziono łącznie 3 opublikowane rekomendacje dla upadacytynibu w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic wydane przez CDA-AMC, HAS oraz G-BA [CDA-AMC 2026, HAS 2025, G-BA 2025]. Data wyszukiwania: 06.05.2026 r.

Odnaleziono także dokument wydany przez NICE w 2026 r. obejmujący wstępną wersję rekomendacji refundacyjnej stosowania upadacytynibu w leczeniu chorych na GCA. Należy podkreślić, obecnie nie jest jeszcze dostępna ostateczna decyzja NICE, gdyż trwają konsultacje, po których zostanie opublikowana ostateczna rekomendacja (przewidywana data publikacji rekomendacji to 14.10.2026 r.) [NICE 2026].

Aktualnie toczy się proces oceny upadacytynibu w leczeniu GCA prowadzony przez SMC. Data planowanej publikacji nie została jednak ogłoszona [SMC 2026].

Produkt leczniczy Rinvoq® uzyskał w 2026 r. warunkowo pozytywną rekomendację kanadyjskiej CDA-AMC w zakresie refundacji leczenia chorych na GCA. Warunki refundacji określają, że Rinvoq® powinien być refundowany wyłącznie po przepisaniu lub konsultacji z reumatologiem lub innym lekarzem doświadczonym w leczeniu GCA, nie należy go łączyć z innymi zaawansowanymi terapiami GCA, a całkowity koszt leczenia upadacytynibem powinien zostać obniżony tak, aby nie przekraczał kosztu stosowania tocilizumabu w leczeniu dorosłych chorych na GCA. Ekspersi podkreślili niezaspokojoną potrzebę terapii GCA, które wykazywałyby skuteczność w indukowaniu remisji klinicznej, charakteryzowałyby się lepszym profilem bezpieczeństwa, a także byłyby mniej uciążliwe w stosowaniu, w porównaniu do obecnego standardu leczenia, tj. tocilizumabu. Obecnie stosowane opcje terapeutyczne wpływają negatywnie na jakość życia chorych (bezsennność, wahania nastroju, obciążenie czasowe związane z dojazdami do klinik) i zazwyczaj wiążą się z intensywnym stosowaniem GKS. Ponadto podanie leku w formie wstrzyknięcia podskórnego może wiązać się z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich, a w konsekwencji z uzyskiwaniem przez chorych suboptymalnych wyników klinicznych. Ekspersi zgodzili się, że odpowiednia populacja chorych do leczenia upadacytynibem obejmuje wszystkich chorych na GCA [CDA-AMC 2026].

W 2025 r. francuska HAS wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowanie produktu leczniczego Rinvoq® w skojarzeniu z GKS ze stopniowym zmniejszaniem ich dawki w leczeniu ograniczonej populacji dorosłych chorych na GCA. Rekomendacja dotyczy chorych wymagających strategii terapeutycznych ograniczających ekspozycję na GKS, przy braku odpowiednich alternatywnych metod leczenia (w tym tocilizumabu), w następujących sytuacjach:

- w przypadku uzależnienia od GKS (prednizon w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę) powodującego powtarzające się nawroty choroby;
- gdy konieczne jest szybkie zmniejszenie dawki GKS na wczesnych etapach leczenia z powodu nietolerancji lub ciężkich chorób współistniejących (niedostatecznie kontrolowana cukrzyca powikłana, ciężkie zaburzenia nastroju i zaburzenia psychiatryczne, ciężka osteoporoza związana ze złamaniami, niedostatecznie kontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze itp.).

W innych populacjach GCA objętych wskazaniem rejestracyjnym opinia refundacyjna HAS była negatywna [HAS 2025].

Niemiecka komisja G-BA wydała w 2025 r. opinię dotyczącą braku dodatkowych korzyści dla produktu leczniczego Rinvoq® w leczeniu chorych na GCA ze względu na brak jednoznacznych dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści ze stosowania upadacytynibu w stosunku do aktualnego postępowania leczniczego. Dostrzeżono dodatkową korzyść w grupie chorych na GCA kwalifikujących się do leczenia GKS, natomiast dodatkowa korzyść względem terapii tocilizumabem w skojarzeniu z GKS nie została wykazana ze względu na brak danych porównawczych [G-BA 2025].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rekomendacji finansowych dla upadacytynibu.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CDA-AMC 2026	Pozytywna warunkowo	Dorośli chorzy z aktywną i klinicznie stabilną, nowo rozpoznaną lub nawracającą postacią GCA, którzy aktualnie przyjmują GKS z zamiarem stopniowego zmniejszania dawki.	Warunki rekomendacji: Produkt leczniczy Rinvoq® powinien być refundowany wyłącznie po przepisaniu lub konsultacji z reumatologiem lub innym lekarzem doświadczonym w leczeniu GCA. Nie należy go łączyć z innymi zaawansowanymi terapiami GCA, a całkowity koszt leczenia produktem Rinvoq® powinien zostać obniżony tak, aby nie przekraczał kosztu stosowania tocilizumabu w leczeniu dorosłych chorych na GCA. Uzasadnienie: Upadacytynib został zatwierdzony przez Health Canada do leczenia dorosłych chorych na GCA. Stosuje się go w skojarzeniu z GKS, stopniowo zmniejszając ich dawkę oraz w monoterapii po odstawieniu GKS. Chorzy zwracają uwagę, że obecne opcje leczenia negatywnie wpływają na jakość ich życia (np. bezsenność, wahania nastroju, obciążenie czasowe związane z dojazdami do klinik) i zazwyczaj wiążą się z intensywnym stosowaniem GKS, przedłużającą się niepewnością podczas odstawiania GKS oraz trudnościami w dostępie do nowszych, potencjalnie bezpieczniejszych alternatyw. Istnieje więc niezaspokojona potrzeba opracowania terapii GCA, które skutecznie indukowałyby remisję kliniczną i charakteryzowałyby się lepszym profilem bezpieczeństwa niż dostępna terapia standardowa. Dodatkowa opcja leczenia została uznana za szczególnie istotną w przypadku choroby opornej na obecny standard leczenia (tocilizumab), przeciwwskazań do leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych, które byłyby niewskazane w obecnym standardzie leczenia. Ekspert zauważyli, że tocilizumab, istotny komparator kliniczny w tej populacji chorych, jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym, co może być trudne dla niektórych chorych i może prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, a w konsekwencji do suboptymalnych wyników klinicznych. Ekspert zgodził się, że odpowiednia <u>populacja chorych kwalifikujących się do leczenia upadacytynibem obejmuje wszystkich chorych na GCA</u>. Dowody z badania klinicznego <i>SELECT-GCA</i> wykazały, że u większej liczby chorych leczonych upadacytynibem stwierdzono remisję i brak zaostrzeń choroby, przy jednoczesnym mniejszym zapotrzebowaniu na GKS, w porównaniu z chorymi leczonymi placebo. Dowody z długoterminowego przedłużenia tego badania wykazały, że chorzy kontynuujący leczenie mieli większe szanse na utrzymanie remisji, brak zaostrzeń choroby i otrzymywanie mniejszej ilości GKS w porównaniu z chorymi, którzy zaprzestali przyjmowania leku. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że Rinvoq® i tocilizumab, obecny standard leczenia GCA, wykazują podobną skuteczność w osiąganiu remisji i unikaniu zaostrzeń choroby. Dowody nie są jednak pewne.
HAS 2025	Pozytywna (ograniczona populacja)	Dorośli chorzy na GCA wymagający	Warunki rekomendacji: Opinia pozytywna dotycząca refundacji wyłącznie w leczeniu GCA, w skojarzeniu z terapią GKS ze stopniowym zmniejszaniem ich dawki, u dorosłych chorych wymagających strategii

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		strategii ograniczających ekspozycję na GKS	ograniczającej ekspozycję na GKS, przy braku odpowiednich alternatywnych metod leczenia, w tym tocilizumabu, w następujących sytuacjach: - w przypadku uzależnienia od GKS (prednizon w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę) powodującego powtarzające się nawroty; - gdy konieczne jest szybkie zmniejszenie dawki GKS na wczesnych etapach leczenia z powodu nietolerancji lub ciężkich chorób współistniejących (niedostatecznie kontrolowana powikłana cukrzyca, zaburzenia nastroju i zaburzenia psychiczne o ciężkim nasileniu, osteoporoza związana ze złamaniami o ciężkim nasileniu, niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie tętnicze o ciężkim nasileniu itp.). Opinia negatywna dotyczący refundacji w innych przypadkach ujętych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, ze względu na niewystarczające korzyści ze stosowania leku w porównaniu z dostępnymi terapiami. Uzasadnienie: U dorosłych chorych z GCA wymagających ograniczenia stosowania kortykosteroidów, produkt leczniczy Rinvoq® w skojarzeniu z GKS w stopniowo zmniejszanej dawce wykazał wyższą skuteczność niż monoterapia GKS, m.in. w utrzymaniu remisji po 52 tygodniach. Zaobserwowano także poprawę jakości życia i zmniejszenie objawów zmęczenia. Jednakże nie są dostępne porównania bezpośrednie z tocilizumabem, rekomendowanym w aktualnych wytycznych, a dostępne porównanie pośrednie nie pozwala na jednoznaczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa względem tego leczenia. Zidentyfikowano również niepewności dotyczące wielkości efektu, utrzymania remisji po 52 tygodniach oraz wpływu na zachorowalność i śmiertelność. Dodatkowo profil bezpieczeństwa upadacytynibu (ryzyko zakażeń, zdarzeń hematologicznych, sercowo-naczyniowych i nowotworów) ogranicza jego zastosowanie do chorych bez odpowiednich opcji alternatywnych.
G-BA 2025	n/d	Dorośli chorzy na GCA	G-BA wydała opinię o braku dodatkowych korzyści ze stosowania produktu leczniczego Rinvoq® z uwagi na brak danych umożliwiających porównanie jego skuteczności i profilu bezpieczeństwa z komparatorem leczenia dorosłych chorych na GCA. Stwierdzono dodatkową korzyść w przypadku chorych kwalifikujących się do monoterapii GKS. Natomiast nie wykazano dodatkowej korzyści w przypadku chorych kwalifikujących się do terapii skojarzonej z GKS ze względu na brak badań porównujących interwencję z tocilizumabem w skojarzeniu z GKS.

Kolory: kolorem zielonym oznaczono rekomendację pozytywną; kolorem pomarańczowym oznaczono rekomendację warunkową

6. Wybór komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] raz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych leczeniem z wyboru w aktywnym GCA są glikokortykosteroidy doustne w wysokiej dawce i tocilizumab. W niektórych sytuacjach klinicznych można rozważyć GKS z metotreksatem lub GKS w monoterapii. Na początku leczenia stosuje się duże dawki GKS, aż do uzyskania poprawy klinicznej i normalizacji parametrów zapalnych. Następnie należy powoli redukować dawkę GKS do minimalnej dawki skutecznej. Gdy u chorych występują objawy oczne/ ryzyko utraty wzroku lub krytyczne niedokrwienie narządów wewnętrznych na początku choroby należy zastosować GKS dożylnie np. metyloprednizolon. U chorych szczególnie zagrożonych wystąpieniem powikłań terapii GKS (np. chorych na cukrzycę lub osteoporozę) można rozważyć dołączenie tocilizumabu w celu zmniejszenia dawki GKS. W przypadku braku remisji klinicznej należy rozważyć intensyfikację leczenia immunosupresyjnego lub zmianę leku immunosupresyjnego zamiast tocilizumabu [ACR 2021, Goncerz 2023].

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych u chorych szczególnie zagrożonych wystąpieniem powikłań terapii GKS (np. chorych na cukrzycę lub osteoporozę) można rozważyć zastosowanie metotreksatu. Należy jednak zauważyć, iż Konsultant Krajowy w dz. reumatologii – prof. Brygida Kwiatkowska w opinii z 2024 roku wskazała, iż u chorych z GCA w przypadku nawrotu metotreksat otrzymuje jedynie 20%

chorych z GCA. Ekspertka zaznaczyła ponadto, że objęcie refundacją tocilizumabu nie wpłynie na odsetek chorych stosujących MTX [Raport AOTMiT 2024].

W związku z tym, iż terapia MTX zalecana jest w wytycznych klinicznych tylko w specyficznej populacji chorych i opcja stosowana jest w praktyce klinicznej u niewielkiej liczby chorych w Polsce oraz biorąc pod uwagę fakt, że w opinii Konsultantki Krajowej to nie jest alternatywna terapia dla TOC uznano, iż terapia MTX nie powinna stanowić komparatora również dla leku Rinvoq® (upadacytyrib) w rozpatrywanej populacji docelowej.

Produkt leczniczy Rinvoq® (upadacytyrib) ma być finansowany w Polsce w leczeniu GCA w ramach *Programu lekowego B.75 Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń* (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8), a dokładnie w ramach II części tego programu: *Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)* (ICD-10: M31.5, M31.6).

Obecnie w II części Programu lekowego B.75 finansowana jest w leczeniu GCA jedna opcja terapeutyczna – tocilizumab w postaci dożylniej.

Upadacytyrib, zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego ma być finansowany w populacji analogicznej do tocilizumabu w Programie B.75, uwzględniając jednak możliwość zastosowania upadacytyribu u chorych, u których nastąpiło niepowodzenie lub nietolerancja terapii tocilizumabem.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że komparatorami dla leku Rinvoq® (upadacytyrib) w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, są wyłącznie:

- tocilizumab podawany dożylnie¹⁸ – w populacji po niepowodzeniu GKS lub tej w której występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach;

¹⁸ Zgodnie z treścią *ChPL RoActemra®* tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylniej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem refundacyjnym). Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie

- **GKS** – w populacji po niepowodzeniu terapii tocilizumabem lub gdy u chorych występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania TOC.

6.1. Komparator

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

6.1.1. Tocilizumab

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; L04AC07
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	16 stycznia 2009 r.; Roche Registration GmbH
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (ACTPen), i roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań).
Działanie leku	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 pośredniczoną przez sIL-6R i mIL-6R. Interleukina 6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. Interleukina 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. Interleukina 6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.
Zarejestrowane wskazanie	<u>Produkt leczniczy RoActemra® jest zarejestrowany w leczeniu GCA u dorosłych chorych w postaci podskórnej.</u> Pozostałe zarejestrowane wskazania obejmują: • reumatoidalne zapalenie stawów; • młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym; • wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; • choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19); • zespół uwalniania cytokin.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Zgodnie z treścią ChPL: W leczeniu GCA zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórną raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Ten produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów. Tocilizumab w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby. W związku z przewlekłym charakterem

w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

	GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór chorego. <u>Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylniej.</u> Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.
Najczęstsze działania niepożądane	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) były: zakażenie górnych dróg oddechowych (kod ICD-10: J00-J06), hipercholesterolemia¹⁹ (kod ICD-10: E78.0) i reakcja w miejscu wstrzyknięcia (kod ICD-10: T80).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	W GCA w ramach Programu lekowego B.75 <i>Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń</i> (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8), a dokładnie w ramach II części tego programu: <i>Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)</i> (ICD-10: M31.5, M31.6). Tocilizumab jest również finansowany: - w Programie lekowym B.33 <i>Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</i> (ICD-10: M05, M06, M08) - w Programie lekowym B.135. <i>Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc</i> (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34) ODP: bezpłatnie

Skróty: mL-6R – błonowy receptor interleukiny 6; sIL-6R – rozpuszczalny receptor dla interleukiny 6

*opisano dawkowanie dotyczące omawianego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL RoActemra®* oraz *Obwieszczenia MZ*

6.1.2. Prednizon

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; H02 AB 07
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	28 sierpnia 1990 r; Adamed Pharma S.A.
Postać farmaceutyczna	Białe lub prawie białe tabletki w dawkach 1 mg, 5 mg, 10 mg oraz 20 mg.
Działanie leku	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę

¹⁹ Obejmuje wzrost wykryty w czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego.

	lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Encorton® jest zarejestrowany m.in. we wskazaniach obejmujących: • choroby układu endokrynnego; • choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody; • kalogenozy; • choroby skóry i błon śluzowych; • choroby przewodu pokarmowego; • choroby układu krwiotwórczego; • choroby nowotworowych; • choroby neurologicznych; • choroby oka; • choroby układu oddechowego; • choroby reumatyczne.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. <u>Zazwyczaj stosowane dawki:</u> dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. <u>Sposób podawania:</u> lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.
Najczęstsze działania niepożądane	Krótkotrwale stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim chorych, otrzymujących prednizon długotrwale. Nie określono częstości występowania działań niepożądanych. Do zidentyfikowanych działań nieporządných (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych) należały m.in.: zespół Cushinga (E24); hiperglikemia (R73); bóle głowy (R51); nieostre widzenie (H53.8); wrzody trawienne (K25); bradykardia (R00.1); i inne.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Encorton® jest finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz pozarejestracyjnie we wskazaniach: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia. <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt oraz bezpłatnie w ramach załącznika D1 (<18 r.ż.) i D2 (>65 r.ż.). Encorton® jest również finansowany we wskazaniu: nowotwory złośliwe. <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Encorton® oraz Obwieszczenia MZ

7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą również zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Najnowsze wytyczne podkreślają, że głównym celem leczenia GCA powinno być osiągnięcie remisji (brak objawów klinicznych i stanu zapalnego) oraz zapobieganie niedokrwieniu tkanek i uszkodzeniom naczyń [Dejaco 2024].

Za istotne klinicznie punkty końcowe w leczeniu GCA Europejska Agencja Leków (EMA) uznała uzyskanie remisji (ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA) – trwałej i całkowitej, stosowanie kortykosteroidów, zaostrzenie objawów chorobowych, jakość życia i bezpieczeństwo [EMA EPAR 2025].

W Opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii z 2024 roku wskazano, iż efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane w leczeniu GCA za istotne klinicznie obejmują: ustąpienie lub istotne zmniejszenie objawów klinicznych GCA i obniżenie wyjściowo podwyższonych parametrów zapalnych (OB, CRP) stwierdzone po 6 miesiącach [Raport AOTMiT 2024].

W ramach analizy klinicznej dla upadacytynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- zaostrzenie lub zmniejszenie objawów choroby;
- stosowanie kortykosteroidów;
- obniżenie poziomu parametrów stanu zapalnego (OB., CRP);
- jakość życia chorych;
- punkty końcowe zgłaszane przez chorych (np. zmęczenie);
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Upadacytynib w monoterapii nie jest przeznaczony do leczenia ostrych nawrotów choroby, dlatego nie jest zasadne ocenianie skuteczności i bezpieczeństwa leku w tym zakresie [EMA EPAR 2025]. Zgodnie z wytycznymi leczenia w czasie stanów nagłych, które mogą doprowadzić np. do utraty wzroku lub w sytuacji krytycznego niedokrwienia narządów czaszkowych, zaleca się podanie dożylnych GKS. W związku z tym ocena skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu również w stanach nagłych wydaje się niezasadna.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7.1. Monitorowanie postępów choroby

Najnowsze wytyczne podkreślają, że aktywność choroby w GCA należy monitorować regularnie (co 1-4 tyg. do osiągnięcia remisji, a w przypadku chorych w stabilnej remisji w trakcie terapii w dłuższych odstępach czasu (np. od 3 do 6 miesięcy) [Dejaco 2024]. Podobnie wytyczne *ACR 2021* wskazują na potrzebę regularnego, długotrwałego monitorowania, szczególnie chorych na GCA w remisji klinicznej

Monitorowanie postępów choroby zgodnie z zapisami obowiązującego Programu Lekowego B.75

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.75²⁰ (Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń ICD:10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8) w celu monitorowania leczenia GCA wykonuje się następujące badania diagnostyczne:

- morfologia krwi z rozmazem z oznaczeniem płytek krwi oraz bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;
- stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości i dużej gęstości, trójglicerydów;

²⁰ w leczeniu GCA aktualnie refundowany jest jedynie tocilizumab

- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie wartości odczynu Biernackiego;
- oznaczenie białka C-reaktywnego;
- 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.

W celu potwierdzenia skuteczności leczenia chory 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.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Rinvoq®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 8.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<u>Dorośli chorzy na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.</u> Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami ChPL Rinvoq®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy rasy innej niż rasa kaukaska np. rasa azjatycka.
Interwencja	<u>Upadacytynib</u> Dawkowanie zgodne z ChPL Rinvoq®. Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę w skojarzeniu ze stopniowo zmniejszanymi dawkami glikokortykosteroidów (GKS). Szczegółowe dawkowanie określone jest zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: ze względu na przewlekły charakter olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic leczenie upadacytinibem w dawce 15 mg w monoterapii można kontynuować po odstawieniu kortykosteroidów. Leczenie trwające dłużej niż 52 tygodnie może być prowadzone w oparciu o aktywność choroby oraz decyzję lekarza i chorego. Upadacytinibu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby.	
Komparatory	Jako komparatory przyjęto: • <u>tocilizumab (TOC)</u> podawany dożylnie²¹ – w populacji po niepowodzeniu GKS lub tej w której występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach; • <u>GKS</u> – w populacji po niepowodzeniu terapii tocilizumabem lub gdy u chorych występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania TOC. Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> w rozdziale z opisem komparatorów. Komentarz: w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączane będą badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	Niezgodny z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • remisja kliniczna; • zaostrzenie lub zmniejszenie objawów choroby; • stosowanie GKS; • obniżenie poziomu parametrów stanu zapalnego (OB, CRP); • jakość życia chorych; • punkty końcowe zgłaszane przez chorych (np. zmęczenie); • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne. Opracowania pogładowe. Opisy i serie przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	

²¹ Zgodnie z treścią *ChPL RoActemra*® tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów [ChPL RoActemra®]

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylnej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem refundacyjnym). Tocilizumab w postaci dożylnej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [Obwieszczenie MZ]

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych, oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych, oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.2, 4.3 i 6.1

9. Spis tabel

Tabela 1. Wskaźnik zapadalności i chorobowości na GCA w Polsce (dane z 2024 r.).....	21
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.....	28
Tabela 3. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w Polsce.....	35
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq®	41
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji	47
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra®	51
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®	52
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	58
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	61

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ameer 2024	Ameer M., Vaqar S., Khazaeni B., Giant Cell Arteritis (Temporal Arteritis) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459376/ (data dostępu 8.05.2026 r.)
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
BIA Rinvoq®	Rinvoq® (upadacytynib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2025
Borchers 2012	Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoeidemiology and treatment. Autoimmun Rev. 2012 May;11(6-7):A544-54
Broder 2016	Broder M., Sarsour K., Chang E. i in., Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016 Oct;46(2):246-252
Carvajal Alegria 2023	Carvajal Alegria G., Nicolas M. and van Sleen Y (2023) Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: is it possible to replace acute-phase reactants?, Front. Immunol. 14:1202160.
Castañeda 2022	Castañeda S., Prieto-Peña D., Vicente-Rabaneda E. i in., Advances in the Treatment of Giant Cell Arteritis. J Clin Med. 2022 Mar 13;11(6):1588
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®
ChPL RoActemra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®
Curtis 2025	Curtis J., Kruzikas D., Romero A., Real-World Analysis of Patient Characteristics, Adverse Events, and Economic Burden Among Patients with Giant Cell Arteritis Treated with Glucocorticoids, Rheumatol Ther 2025
Dejaco 2024	Dejaco C., Kerschbaumer A., Aletaha D. i in., Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):48-57
EMA EPAR 2025	European Medicines Agency, Assessment report. Rinvoq. EMA/103192/2025, 2025, 1-124
Esen 2024	Esen I., Sandovici M., Heeringa P. i in., Impaired IL-6-induced JAK-STAT signaling in CD4+ T cells associates with longer treatment duration in giant cell arteritis, Journal of Autoimmunity 2024; 46:103215
EULAR 2024	Dejaco C., Ramiro S., Bond M. i in., EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024 May 15;83(6):741-751
Gonczarz 2023	Gonczarz G., Milchert M., Rozpoznanie i leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Podsumowanie wytycznych American College of Rheumatology, Medycyna Praktyczna, 2023 https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/304132,rozpoznanie-ileczenie-olbrzymiokomorkowego-zapalenia-tetnic-podsumowanie-wytycznych-american-college-of-rheumatology (data dostępu 8.05.2026 r.)
Hemmig 2023	Hemmig A., Aschwanden M., Seiler S. i in. Long delay from symptom onset to first consultation contributes to permanent vision loss in patients with giant cell arteritis: a cohort study. RMD Open. 2023 Jan;9(1):e002866
Hettel 2023	Hettel E., Yarnall M., Murray K., REMAINING UNMET NEEDS FOR THE TREATMENT AND MANAGEMENT OF GIANT CELL ARTERITIS, Ann Rheum Dis 2023, Volume 82, Issue Suppl 1
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9

Referencja	Opis bibliograficzny
	yc2szLmV6ZHJvd2llmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDR DEw (data dostępu: 8.05.2026 r.)
Koster 2017	Koster M., Warrington K., Giant cell arteritis: pathogenic mechanisms and new potential therapeutic targets. BMC Rheumatol. 2017 Nov 28;1:2
Li 2017	Li L., Neogi T., Jick S., Giant cell arteritis and vascular disease-risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. Rheumatology (Oxford). 2017 May 1;56(5):753-762.
Li 2018	Li L., Neogi T., Jick S., Mortality in Patients With Giant Cell Arteritis: A Cohort Study in UK Primary Care. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Aug;70(8):1251-1256
Li 2021	Li K., 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
Lyons 2020	Lyons H., Quick V., Sinclair A. i in., A new era for giant cell arteritis. Eye. 2020;34(6):1013-1026
Masłowski 2015	Masłowski L., Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, Medycyna Praktyczna 2015 https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/120617,olbrzymiokomorkowe-zapalenie-tetnic (data dostępu 8.05.2026 r.)
Milchert 2024	Milchert M., Masłowski M., Frołow M., Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, Medycyna Praktyczna, 2024 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.25 . (data dostępu 8.05.2026 r.)
Milchert 2024a	Milchert M., Wójcik K., Musiał J. i in., Increased interest with the introduction of fast-track diagnostic pathway is associated with the regionally increased frequency of giant cell arteritis in Poland: a study based on POLVAS registry data. Front Med (Lausanne). 2024 Aug 2;11:1440725
Ness 2013	Ness T., Bley T., Schmidt W., Lamprecht P., The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Dtsch Arztebl Int. 2013 May;110(21):376-85
Obarska 2022	Obawska I., Nierówności w dostępie do leczenia biologicznego w chorobach autoimmunizacyjnych w Europie Refundacja apteczna szansą na poprawę efektywności leczenia w Polsce, Warszawa 2022
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
Opinia RP 115_2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab 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)”, 2024
Petri 2015	Petri H., Nevitt A., Sarsour K. i in., Incidence of giant cell arteritis and characteristics of patients: data-driven analysis of comorbidities. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Mar;67(3):390-5
Ponte 2015	Ponte C., Rodrigues A., O'Neill L., Luqmani R., Giant cell arteritis: Current treatment and management. World J Clin Cases. 2015 Jun 16;3(6):484-94
Program lekowy B.75	Załącznik B.75 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
Raport AOTMiT 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tocilizumab w ramach programu lekowego B.75 w leczeniu pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) we

Referencja	Opis bibliograficzny
	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, 2024, 1-46
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozwodowska 2006	Rozwodowska M., Rozwodowska M. M., El-Essa A., Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (zapalenie tętnicy skroniowej). Opis 2 przypadków, Choroby Serca i Naczyń 2006, tom 3, nr 4, 211–216
Sheth 2022	Sheth S., Solomon A., Antiochos B. i in., Vascular Disease Patient Information Page: Giant cell (temporal) arteritis. Vascular Medicine. 2022;27(5):521-524
Stamatis 2022	Stamatis P., Turesson C., Michailidou D. i in., Pathogenesis of giant cell arteritis with focus on cellular populations. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 17;9:1-14
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Watts 2022	Watts R., Hatemi G., Burns J., Mohammad A., Global epidemiology of vasculitis. Nat Rev Rheumatol. 2022 Jan;18(1):22-34
Weyand 2023	Weyand C., Goronzy J., Immunology of Giant Cell Arteritis. Circ Res. 2023 Jan 20;132(2):238-250
Żychowska 2020	Żychowska M., Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie, Forum Dermatologicum 2020, tom 6, nr 2, 59-62
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR 2021	Maz M., Chung S., Abril A. i in., 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 S., DeJaco C., Appenzeller S. i in., British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2020 Mar 1;59(3):e1-e23
CDC-AMC 2026	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada, https://www.cda-amc.ca/upadacitinib-5 (data dostępu 06.05.2026 r.)
EULAR 2020	Hellmich B., Agueda A., Monti S. i in., 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):19-30
G-BA 2025	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Upadacitinib (new therapeutic indication: giant cell arteritis), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1217/ (data dostępu: 06.05.2026 r.)
HAS 2025	Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3770750/en/rinvoq-upadacitinib-giant-cell-arteritis (data dostępu: 06.05.2026 r.)
NHS Highland 2023	National Health Service Highland, https://www.rightdecisions.scot.nhs.uk/tam-treatments-and-medicines-nhs-highland/adult-therapeutic-guidelines/rheumatology/giant-cell-arteritis-gca-guidelines/ (data dostępu: 06.05.2026 r.)
NICE 2026	National Institute for Health and Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11330 (data dostępu 06.05.2026 r.)
SMC 2026	Scottish Medicines Consortium, https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-full-smc2879/ (data dostępu: 06.05.2026 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
UpToDate 2025	Salvarani C., Muratore F., Treatment of giant cell arteritis, https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis (data dostępu 8.05.2026 r.)