

Analiza problemu decyzyjnego  
dla tocilizumabu (*RoActemra*<sup>®</sup>)  
w postaci podskórnej w leczeniu  
chorych na reumatoidalne  
zapalenie stawów

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, październik 2016



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....	4
Indeks skrótów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1. Cel i metodyka .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Populacja .....</b>	<b>9</b>
2.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego .....	9
2.1.1. <i>Populacja</i> .....	9
2.1.2. <i>Przegląd wskaźników epidemiologicznych</i> .....	10
2.1.3. <i>Etiologia i patogenezę [7, 72, 73]</i> .....	11
2.1.4. <i>Rozpoznanie</i> .....	11
2.1.4.1. <i>Badania laboratoryjne [7, 8]</i> .....	11
2.1.4.2. <i>Badania obrazowe [7, 8]</i> .....	12
2.1.4.3. <i>Kryteria rozpoznania [10, 11]</i> .....	12
2.1.4.4. <i>Rozpoznanie różnicowe [7, 8]</i> .....	13
2.1.4.5. <i>Obraz kliniczny [7, 8]</i> .....	13
2.1.5. <i>Leczenie [7, 11]</i> .....	14
2.1.5.1. <i>Rehabilitacja [7]</i> .....	14
2.1.5.2. <i>Leczenie operacyjne [7]</i> .....	14
2.1.5.3. <i>Leczenie farmakologiczne [7, 8]</i> .....	15
2.1.6. <i>Monitorowanie [3]</i> .....	16
2.1.7. <i>Rokowanie [7]</i> .....	17
2.2. <i>Wytyczne kliniczne</i> .....	17
2.2.1. <i>Wytyczne polskie [11]</i> .....	18
2.2.2. <i>Zagraniczne wytyczne</i> .....	18
2.2.2.1. <i>Wytyczne ACR 2015 [12]</i> .....	18
2.2.2.2. <i>Wytyczne EULAR 2010/2013 [13, 14]</i> .....	20
2.2.2.3. <i>Wytyczne NICE [15, 16, 17]</i> .....	21
2.2.2.4. <i>Wytyczne NHS 2013 [74]</i> .....	22
2.2.2.5. <i>Wytyczne CRA 2012 [18]</i> .....	22
2.2.2.6. <i>Wytyczne SIGN 2011 [19]</i> .....	23
2.2.2.7. <i>Wytyczne BSR i BHPR [20]</i> .....	23
2.2.2.8. <i>Wytyczne GSR [78]</i> .....	23
<b>3. Interwencja oceniana .....</b>	<b>24</b>
3.1. <i>Produkt leczniczy, informacje o rejestracji</i> .....	24
3.1.1. <i>Substancja czynna i mechanizm działania</i> .....	25
3.1.2. <i>Wskazanie do stosowania</i> .....	25
3.1.3. <i>Dawkowanie i sposób podania</i> .....	25
3.1.4. <i>Szczególne grupy pacjentów</i> .....	26
3.1.5. <i>Przeciwwskazania</i> .....	26
3.2. <i>Opis proponowanego programu lekowego</i> .....	26

3.3.	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	32
3.3.1.	Rekomendacje polskie (AOTMiT) .....	32
3.3.2.	Rekomendacje zagraniczne .....	33
3.4.	Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji .....	35
4.	Interwencje opcjonalne .....	37
4.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora .....	37
5.	Wyniki zdrowotne .....	39
6.	Typ badania .....	40
7.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....	41
8.	Załączniki .....	42
8.1.	Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych .....	42
8.1.1.	Certolizumab [61] .....	42
8.1.1.1.	Charakterystyka .....	42
8.1.1.2.	Finansowanie .....	43
8.1.2.	Adalimumab [62] .....	43
8.1.2.1.	Charakterystyka .....	43
8.1.2.2.	Finansowanie .....	44
8.1.3.	Golimumab [63] .....	44
8.1.3.1.	Charakterystyka .....	44
8.1.3.2.	Finansowanie .....	44
8.1.4.	Etanercept [64] .....	45
8.1.4.1.	Charakterystyka .....	45
8.1.4.2.	Finansowanie .....	45
8.1.5.	Infliksymab [65] .....	46
8.1.5.1.	Charakterystyka .....	46
8.1.5.2.	Finansowanie .....	47
8.1.6.	Abatacept [66] .....	47
8.1.6.1.	Charakterystyka .....	47
8.1.6.2.	Finansowanie .....	47
8.1.7.	Rytuksymab [67] .....	48
8.1.7.1.	Charakterystyka .....	48
8.1.7.2.	Finansowanie .....	48
8.1.8.	Tocilizumab [68] .....	49
8.1.8.1.	Charakterystyka .....	49
8.1.8.2.	Finansowanie .....	49
8.2.	Skale i poziomy rekomendacji .....	50
9.	Piśmiennictwo .....	51
10.	Spis tabel .....	56

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

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

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

Data zakończenia analizy: październik 2016 r.

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

Dane kontaktowe:  
Instytut Arcana Sp. z o.o.  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax +48 12 263 60 38

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

## INDEKS SKRÓTÓW

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i> )
ACPA	przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi (ang. <i>anti-citrullinated protein antibody</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bDMARD	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )
BSR/BHPR	<i>The British Society of Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRA	Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> )
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i> )
DAS	wskaźnik aktywności choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i> )
DMARDs	Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EULAR	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (ang. <i>The European League Against Rheumatism</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
GSR	<i>German Society of Rheumatology</i>
HAQ	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. <i>Health Assessment. Questionnaire</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IgM	immunoglobuliny klasy M
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>
iTNF	inhibitor czynnika martwicy nowotworu
i.v.	dożylnie (ang. <i>intravenous</i> )
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MTX	metotreksat

MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
OB	Odczyn Biernackiego
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PL	placebo
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RF	Czynnik reumatoidalny (ang. <i>rheumatoid factor</i> )
RTG	Rentgenografia (ang. <i>X-ray</i> )
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. <i>Rheumatoid Arthritis</i> )
s.c.	Postać podskórna (ang. <i>subcutaneous</i> )
SDAI	<i>simplified disease activity index</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i> )
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

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

### Populacja

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku oraz wskazaniem zawartym w obowiązującym obecnie, jak również wnioskowanym programie lekowym – „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)” [1, 52].

Populację pacjentów kwalifikujących się do obowiązującego aktualnie, jak również proponowanego przez Zleceniodawcę programu lekowego stanowią dorośli pacjenci z czynnym RZS o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (iTNF) lub rytuksymabem.

### Interwencja

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

### Komparator

Wybór komparatora został oparty o wytyczne AOTMiT oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię eksperta medycznego. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano tocilizumab w postaci wlewu dożylnego (i.v.). Lek ten jest obecnie zarejestrowany w Polsce w leczeniu RZS oraz jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)”. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż charakteryzuje się tym samym mechanizmem działania.

### Efekty zdrowotne

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

### Typ badania

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

## 1. CEL I METODYKA

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

W analizie problemu decyzyjnego poruszono również następujące aspekty:

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

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



## 2. POPULACJA

### 2.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego

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

M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)

#### 2.1.1. Populacja

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku oraz wskazaniem zawartym w obowiązującym obecnie, jak również proponowanym programie lekowym – „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)” [1, 52].

Populację docelową zgodnie z aktualnym oraz wnioskowanym opisem programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)” stanowią:

1) pacjenci z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs) w dawkach wskazanych w obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym (w tym niepowodzenie terapii optymalnymi dawkami metotreksatu – także w postaci do podania podskórnej - przez okres co najmniej 2 miesięcy):

a) z ciężką postacią choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1 miesiąca. Ciężką postacią choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:

– wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo

– wartość DAS – większa niż 3,7, albo

– wartość SDAI – większa niż 26 lub

b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj:

– z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), lub

– z RZS powikłanym krioglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń [1, 52].

2) niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub

- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL.

- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS),

3) niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych rytuksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania

rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki tocilizumabu.

Szczegółowe oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w „Analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów” [83].

### 2.1.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. Szacuje się, że w populacji mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych powyżej 15. roku życia na reumatoidalne zapalenie stawów współczynnik chorobowości wynosi od 0,5% do nawet 2% społeczeństwa [3].

Według danych z programu lekowego („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” z 2001 roku [4]) RZS dotyczy 0,8%–2% ogólnej populacji, natomiast roczny współczynnik zachorowalności wynosi 60–80 przypadków/100 000 osób. Szacuje się, że w Polsce RZS dotyczy ok. 0,5–1% (średnia 0,8%) dorosłej populacji [5]. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn [5, 6]. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia [6].

Częstość występowania RZS wynosi 0,3–1,5% w populacji ogólnej. Szacuje się, że w Polsce na RZS choruje ok. 400 tys. osób, a co roku odnotowuje się od 8 do 16 tys. nowych przypadków [2].

Poniżej przedstawiono wartości chorobowości wraz z podaniem źródła danych odnalezionych w ramach przeglądu danych epidemiologicznych.

Tabela 1. RZS - dane epidemiologiczne

Publikacja [źródła danych]	Częstość występowania RZS	Zapadalność na RZS	Wiek pacjentów	Komentarz
<i>Wiland 2000</i> [3]	0,5% - 2% społeczeństwa	-	>15 roku życia	mieszkańcy Europy i Stanów Zjednoczonych
<i>PT 2011</i> [4]	0,8%–2% ogólnej populacji	60–80 przypadków na 100 000 osób	populacja ogólna	dane dla populacji ogólnej
<i>Bącznyk 2011</i> [5]	0,5–1% (średnia 0,8%) dorosłej populacji	-	>18 roku życia	dane dla populacji >18 r.ż (populacja kwalifikująca się do PL)
<i>Koligat 2012</i> [71]	0,3–1,5% w populacji ogólnej	8 do 16 tys.	populacja ogólna	dane dla populacji ogólnej
<i>Szczeklik 2015/2016</i> [7]	0,3–1,5% w populacji ogólnej; 0,8% populacji dorosłej	-	populacja ogólna >18 roku życia	dane dla populacji >18 r.ż (populacja kwalifikująca się do PL)

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

Ekonomiczne - społeczne obciążenie RZS związane jest z leczeniem i opieką nad chorymi z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W całkowitych kosztach ponoszonych przez społeczeństwo uwzględnia się koszty bezpośrednie tj. hospitalizację, ambulatoryjną opieką specjalistyczną oraz koszty innych leków stosowanych w terapii RZS, jak również koszty pośrednie ponoszone z tytułu niezdolności pacjentów do pracy, koszty zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji [82].

### 2.1.3. Etiologia i patogenezą [7, 72, 73]

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

Pobudzone limfocyty T, pobudzają cytokiny (IL-2 i IFN- $\gamma$ ), które wpływają na aktywację monocytów i makrofagów, uwalniających inne cytokiny (IL-1, TNF- $\alpha$ ) oraz czynniki wzrostu. W wyniku tych zjawisk dochodzi do pobudzenia fibroblastów i komórek śródbłonna, które prowadzą do tworzenia nowych naczyń i pobudzania osteoklastów. Cytokiny wpływają również na zwiększenie biosyntezy i aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz wytwarzanie tlenku azotu w komórkach linii osteoblastycznej i osteoklastycznej. Tlenek azotu, produkowany w znacznej ilości w błonie maziowej, wpływa na odpowiedź osteoblastów i osteoklastów na działanie cytokin. Stężenie kluczowych cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) jest znacznie większe w zmienionym zapalnie płynie stawowym i w tkankach.

Czynnik martwicy nowotworu typu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) stanowi plejotropową cytokinę prozapalną, odpowiadającą za regulację różnicowania oraz wzrost komórek [72]. Czynnikiem ten powoduje m.in. zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych śródbłonna naczyniowego, w efekcie zwiększa się przenikanie limfocytów, makrofagów oraz neutrofilów do jamy stawowej. TNF- $\alpha$  stymuluje również wydzielanie metaloproteinaz odpowiedzialnych za niszczenie chrząstki i kości, jak również pobudza wytwarzanie i wydzielanie IL-1 $\beta$  oraz IL-6, czego następstwem jest reakcja ostrej fazy [7].

Cytokiny rodziny IL-6 uczestniczą w aktywacji reakcji ostrej fazy oraz regulacji odpowiedzi immunologicznej. W zależności od typu komórki docelowej oraz stanu jej aktywacji mogą powodować aktywację genów odpowiedzialnych np. za proliferację czy apoptozę komórek. Interleukina-6 wydzielana jest głównie przez monocyty oraz makrofagi, a w mniejszych ilościach również przez m.in. fibroblasty i limfocyty T oraz B. Białko to produkowane jest podczas infekcji, stanu zapalnego bądź uszkodzenia tkanek, a jednym z głównych czynników indukujących jego wytwarzanie jest TNF. Poprzez sprzężenie zwrotne IL-6 hamuje wytwarzanie TNF- $\alpha$ . IL-6 pełni kluczową rolę w patogenezie RZS [73].

### 2.1.4. Rozpoznanie

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

#### 2.1.4.1. Badania laboratoryjne [7, 8]

Badania laboratoryjne służą do rozpoznawania RZS, prognozowania ciężkości choroby i kontroli jej przebiegu. W badaniach laboratoryjnych rozpoznaje się: przyspieszony OB > 30 mm po 1 h; zwiększone stężenie fibrynogenu i CRP w surowicy, niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna (stężenie hemoglobiny  $\sim 10$  g/d), wykazuje korelację z aktywnością choroby; niewielka leukocytoza z prawidłowym obrazem odsetkowym; nadpłytkowość (w bardzo aktywnej postaci choroby) lub małopłytkowość (jako powikłanie polekowe); zwiększone stężenie globulin  $\alpha 1$  i  $\alpha 2$  w osoczu; RF w klasie IgM u 75% chorych; ACPA we krwi; dla RZS czułość > 50%, swoistość 98%,

obecne u ~40% chorych bez RF IgM; przeciwciała przeciwjądrowe we krwi - obecnie w niskim mianie u 10% chorych z aktywną postacią choroby; białkomocz (w późniejszych okresach choroby).

#### 2.1.4.2. Badania obrazowe [7, 8]

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

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

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

#### 2.1.4.3. Kryteria rozpoznania [10, 11]

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

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

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

<b>A. Zajęcie stawów</b>	
• 1 duży staw*	0
• 2-10 dużych stawów	1
• 1-3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)**	2
• 4-10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	3
• >10 stawów (zajęty co najmniej jeden mały staw)***	5
<b>B. Testy serologiczne (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)</b>	
• ujemne RF i ACPA	0
• dodatnie w niskim mianie RF lub ACPA	2
• dodatnie w wysokim mianie RF lub ACPA	3
<b>C. Wskaźnik ostrej fazy (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)</b>	
• prawidłowe wartości CRP i OB	0
• nieprawidłowe wartości CRP i OB	1
<b>D. Czas trwania objawów</b>	
• < 6 tygodni	0
• ≥ 6 tygodni	1

RF – czynnik reumatoidalny, ACPA – przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi, CRP – białko C-reaktywne, OB – odczyn Biernackiego; Ad A. Zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w trakcie badania, ocena kliniczna może być potwierdzona wykazaniem zapalenia błony maziowej za pomocą badań obrazowych (np. USG, RM);

\*Duże stawy: barkowe, łokciowe, biodrowe, kolanowe, skokowe; \*\*Małe stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, międzypaliczkowy staw kciuka, nadgarstkowy; \*\*\*Nie dotyczy stawów: międzypaliczkowych dalszych, śródrečno-paliczkowego kciuka, śródstopno-paliczkowego palucha oraz stawów ze świeżym urazem, który może być przyczyną dolegliwości.

Ad B. Miana autooprzeciwciał: „niskie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy najwyżej trzykrotnie, „wysokie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy ponad trzykrotnie. Jeśli dostępny jest tylko test jakościowy i jest dodatni, może być interpretowany tylko jako „niskie miano”.

Ad D. Czas trwania objawów oceniany jest na podstawie wywiadu z chorym i dotyczy wyłącznie stawów zajętych w czasie badania.

Kryteria są ukierunkowane na chorych ze świeżymi objawami. Chorzy z postacią nadżerkową typową dla RZS i uprzednio spełniający obecne kryteria powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy z wieloletnią chorobą, również obecnie nieaktywną (leczoną lub nie), którzy na podstawie dostępnej dokumentacji spełniają te kryteria, powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy, którzy aktualnie kryteriów nie spełniają, powinni być ponownie oceniani w przyszłości i po spełnieniu kryteriów.

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

Do grupy pewnego RZS mogą być kwalifikowani następujący pacjenci:

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

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

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

#### 2.1.4.4. Rozpoznanie różnicowe [7, 8]

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

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

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

#### 2.1.4.5. Obraz kliniczny [7, 8]

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

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

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

W przypadku RZS o typowym przebiegu pierwszymi zajęтыми stawami są stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe i śródstopowo-paliczkowe. We wczesnym okresie choroby główne objawy to zapalenie stawów nadgarstkowych, palców, kolanowych i stawów stóp. W późniejszym okresie choroby dochodzi do zajęcia dużych stawów, w tym barkowych, łokciowych i biodrowych.

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

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

### **2.1.5. Leczenie [7, 11]**

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

Metody stosowane w leczeniu RZS obejmują: edukację pacjenta, leczenie farmakologiczne, rehabilitację oraz leczenie ortopedyczne (ortezy, operacje ortopedyczne) [7].

#### **2.1.5.1. Rehabilitacja [7]**

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

#### **2.1.5.2. Leczenie operacyjne [7]**

Leczenie operacyjne zazwyczaj podejmuje się w przypadku silnych dolegliwości bólowych, znacznego ograniczenia zakresu ruchów w stawie. Do zabiegów wykonywanych w RZS zalicza się: odbarczenie kanału nadgarstka, synowektomię, wycięcie głów kości śródstopia, całkowita plastyka lub usztywnienie stawu (najczęściej stawów nadgarstkowych).

### 2.1.5.3. Leczenie farmakologiczne [7, 8]

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

- **Leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs)**

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

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

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

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

Do *cDMARD* zalicza się:

- **Metotreksat:** jest analogiem kwasu foliowego i hamuje enzymy zależne od tego kwasu, posiada właściwości immunosupresyjne oraz przeciwzapalne;
- **Leflunomid:** jest pochodną izoksazolową o właściwościach immunomodulujących powodujących zmniejszenie liczby aktywacji limfocytów B;
- **Sulfasalazyna:** mechanizm działania leku nie jest znany, ale przypuszcza się, że posiada działanie immunomodulacyjne;
- **Sole złota:** wpływają na zmniejszenie się produkcji cytokin i uwalniania enzymów proteolitycznych;
- **Hydroksychlorochina (lub chlorochina):** prawdopodobnie hamuje zdolność do transformowania antygenów przez makrofagi i monocyty, ponadto posiada działanie przeciwzapalne;
- **Cyklosporyna:** wybiórczo hamuje aktywację limfocytów T CD4+ poprzez blokowanie produkcji IL-2 oraz innych cytokin w limfocytach pomocniczych typu 1;
- **Azatiopryna:** analog puryn o działaniu immunosupresyjnym;
- **Tofacytynib:** inhibitor kinaz Janusowych (JAK); jest to syntetyczny, celowany DMARD. Rejestracja leku została odrzucona przez EMA [9].

Natomiast do *bDMARD* w leczeniu RZS zalicza się:

- **Adalimumab:** monoklonalne przeciwciało anti-TNF klasy IgG1 o budowie identycznej jak naturalne przeciwciała ludzkie, co warunkuje małą immunogenność;
- **Certolizumab:** rekombinowany, humanizowany fragment Fab przeciwciała anti-TNF sprzęgany z polietylenoglikolem (PEG);
- **Etanercept:** rekombinowany rozpuszczalny kompleks TNF-fc, który działa przeciwzapalnie;
- **Golimumab:** monoklonalne ludzkie przeciwciało anti-TNF klasy IgG1;
- **Infliksymab:** chimerowe przeciwciało monoklonalne przeciwko TNF- $\alpha$ , zmniejsza nacieki komórek zapalnych do stawów objętych procesem zapalnym, a także ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek.
- **Tocilizumab:** humanizowane, monoklonalne przeciwciało do receptora IL-6;

- **Abatacept:** białko składające się z ludzkiej cząsteczki CTLA4 i zmodyfikowanego fragmentu Fc ludzkiej IgG1, hamuje drugi sygnał niezbędny do pełnej aktywacji limfocytów T, blokując połączenie cząsteczek CS28 na limfocytach T z cząsteczkami CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen;
- **Rytuksymab:** chimerowe ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20 (liza komórek następuje w wyniku mechanizmów zależnych zarówno od układu dopełniacza, jak i związanych z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał, a także w wyniku apoptozy), a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B są pozbawione antygenu CD20, populacja limfocytów B może zostać odbudowana po zakończeniu terapii.

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

- **Glikokortykosteroidy**

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

- **Niesteroidowe leki przeciwzapalne**

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

- **Leki przeciwbólowe**

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

### 2.1.6. Monitorowanie [3]

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

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

Poniżej zaprezentowano skale kliniczne do oceny aktywności RZS.



Tabela 3 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [7]

Skala	Składowe	Interpretacja wyniku
1. DAS ( <i>disease activity score</i> )	W praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28, uwzględniającego: <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczbę obrzękniętych stawów,</li> <li>Liczbę bolesnych stawów,</li> <li>OB lub CRP,</li> <li>Ogólną ocenę aktywności choroby (skala VAS)</li> </ul>	Zakres możliwych wartości: 0-9,4. Ocena aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;2,6 pkt - remisja,</li> <li>≤3,2 - aktywność mała,</li> <li>&gt;3,2 i ≤5,1 - aktywność umiarkowana,</li> <li>&gt;5,1 - aktywność duża.</li> </ul> Ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>dobra - zmiana aktywności o ≥1,2 i aktywność mała;</li> <li>umiarkowana - zmiana o 0,6 i &lt;1,2 i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 i aktywność duża lub umiarkowana;</li> <li>brak odpowiedzi - zmiana o &lt;0,6 albo o &lt;1,2 i aktywność duża</li> </ul>
2. SDAI ( <i>simplified disease activity index</i> )	Uwzględnia te same stawy co DAS28.  Wartość SDAI=liczba bolesnych stawów +liczba obrzękniętych stawów +ogólna ocena aktywności choroby przez badającego wg skali VAS (0-10cm) +ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0-10cm) +stężenie CRP (0,1-10 mg/dl)	Zakres możliwych wartości 0,1-86 Ocena aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤3,3 - remisja</li> <li>≤11 - aktywność mała</li> <li>&gt;11 i ≤26 - aktywność umiarkowana</li> <li>&gt;26 - aktywność duża</li> </ul> Ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>duża poprawa - zmiana o &gt;21;</li> <li>poprawa umiarkowana - zmiana o 10-21;</li> <li>brak poprawy - zmiana o ≤9.</li> </ul>
3. CDAI ( <i>clinical disease activity index</i> )	Identyczny jak SDAI, poza tym, że uwzględnia CRP	Zakres możliwych wartości 0,1-76 Ocena aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>≤2,8-remisja</li> <li>≤10 –aktywność mała</li> <li>&gt;10 i ≤22-aktywność umiarkowana</li> <li>&gt;22-aktywność duża</li> </ul>
4. Kryteria remisji wg ACR/EULAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba bolesnych stawów ≤1</li> <li>Liczba obrzękniętych stawów ≤1</li> <li>stężenie CRP (mg/dl) ≤1</li> <li>ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0-10)≤1 albo SDAI ≤3,3</li> </ul>	Zalecane przez EULAR do oceny skuteczności leczenia w praktyce klinicznej

### 2.1.7. Rokowanie [7]

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

### 2.2. Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Zidentyfikowano 1 aktualne

polskie wytyczne oraz 8 zagranicznych wytycznych (NICE, NHS, EULAR, ACR, SIGN, BSR/BHPR, CRA, GSR). Szczegółowe informacje na temat poziomów rekomendacji (dowodów) i siły dowodów dla wytycznych SIGN, CRA zamieszczono w załączniku w rozdziale 8.

### 2.2.1. Wytyczne polskie [11]

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

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

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

### 2.2.2. Zagraniczne wytyczne

#### 2.2.2.1. Wytyczne ACR 2015 [12]

Zalecenia *American College of Rheumatology* z 2015 roku to nowe, opracowane w oparciu o dowody naukowe wytyczne odnoszące się do farmakologicznego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wytyczne obejmują syntetyczne, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs), w tym tofacitinib (lek nie zarejestrowany przez EMA), leki biologiczne (inhibitory TNF: *adalimumab*, *pegylowany certolizumab*, *etanercept*, *golimumab* i *infliksimab*; inhibitor kostymulacji limfocytów T: *abatacept*; przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko limfocytom B: *rytuksymab*; przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-6: *tocilizumab*; inhibitor interleukiny 1 (IL-1): *anakinra*; biopodobne: *bp-infliksimab*) oraz glukokortykoidy stosowane w leczeniu RZS.

Zgodnie z opinią amerykańskich ekspertów ds. reumatologii głównym celem leczenia jest uzyskanie remisji choroby lub niskiej aktywności choroby.

Rekomendacje są klasyfikowane jako silne lub warunkowe. Silne zalecenie oznacza, że panel ekspertów był przekonany, że pożądane efekty zalecenia przewyższają niepożądane skutki (lub odwrotnie), a więc kierunek działania ma zastosowanie do większości pacjentów. Warunkowe zalecenie oznacza, że pożądane efekty

zalecenia prawdopodobnie przewyższają niepożądane skutki, a więc kierunek działania ma zastosowanie do większości pacjentów, ale niektórzy mogą nie chcieć stosować się do zalecenia - konieczne jest wypracowanie wspólnej decyzji.

- Pacjentom z wczesnym RZS (czas trwania < 6 msc.) zaleca się:
  - podawanie cDMARD w monoterapii zarówno dla niskiej (silna rekomendacja) jak i średniej lub wysokiej aktywności choroby (rekomendacja warunkowa). Metotreksat powinien być lekiem z wyboru u chorych z aktywnym, wczesnym RZS.
  - U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia cDMARD (z glukokortykoidami lub bez), rekomenduje się zastosowanie kombinacji z użyciem cDMARDs lub leków biologicznych (iTNF lub nie będących inhibitorami TNF); w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (silna rekomendacja). Leki biologiczne zaleca się podawać w skojarzeniu z MTX raczej niż w monoterapii ze względu na wyższą skuteczność.
  - U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia cDMARDs lub lekami biologicznymi zaleca się włączenie niskiej dawki glukokortykoidów (zdefiniowanej jako  $\leq 10$  mg/d prednizolonu lub ekwiwalentnej) (rekomendacja warunkowa).
  - Pacjentom doświadczającym zaostrzenia RZS rekomenduje się włączenie glukokortykoidów (czas trwania leczenia <3 msc), w najniższej możliwej dawce przez najkrótszy możliwy okres czasu (rekomendacja warunkowa).
- Chorzy z RZS trwającą  $\geq 6$  mies. lub spełniającą kryteria ACR z 1987 roku:
  - Pacjentom z niską aktywnością choroby nie otrzymującym wcześniej cDMARDs rekomenduje się stosowanie cDMARD w monoterapii raczej niż inhibitora TNF (silna rekomendacja). Pacjentom z umiarkowaną do wysokiej aktywnością choroby nie otrzymującym wcześniej cDMARDs rekomenduje się stosowanie cDMARD w monoterapii raczej niż skojarzenie dwóch lub trzech cDMARDs oraz stosowanie cDMARD w monoterapii raczej niż tofacitinibu (rekomendacja warunkowa). Metotreksat powinien być lekiem z wyboru u chorych z aktywnym RZS trwającym  $\geq 6$  miesięcy.
  - Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia cDMARD w monoterapii, w tym MTX, rekomenduje się zastosowanie kombinacji z użyciem cDMARDs lub włączenie do prowadzonego leczenia leków biologicznych (iTNF lub leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF) lub tofacitinibu (w skojarzeniu z MTX lub nie) raczej niż kontynuowanie monoterapii cDMARD (silna rekomendacja). Leki biologiczne zaleca się podawać w skojarzeniu z MTX raczej niż w monoterapii ze względu na wyższą skuteczność.
  - Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia lekami biologicznymi – inhibitorami TNF zaleca się włączenie do leczenia iTNF jednego lub dwóch cDMARDs raczej niż kontynuowanie monoterapii iTNF (silna rekomendacja).
  - Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia inhibitorami TNF w monoterapii zaleca się leki biologiczne nie będące inhibitorami TNF (rekomendacja warunkowa)
  - Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF zaleca się stosowanie innych leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF (rekomendacja warunkowa). Jednakże, jeśli pacjent nie uzyskał zadowalającej odpowiedzi na leczenie kilkoma lekami biologicznymi nie będącymi

- inhibitorami TNF i nie otrzymywali wcześniej iTNF rekomendowane jest leczenie iTNF (rekomendacja warunkowa);
- Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania przynajmniej jednego iTNF i przynajmniej jednego leku biologicznego nie będącego inhibitorem TNF zaleca się stosowanie innych leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF (rekomendacja warunkowa). Jednakże, jeśli pacjent nie może być leczony lekami biologicznymi nie będącymi inhibitorami TNF, zalecany jest tofacitinib (rekomendacja warunkowa);
  - Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania przynajmniej dwóch iTNF (stosowane kolejno, nie w skojarzeniu), zaleca się stosowanie leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF (rekomendacja warunkowa), a następnie tofacitinibu jeśli pacjent nie może być leczony lekami biologicznymi nie będącymi inhibitorami TNF (rekomendacja warunkowa);
  - Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania przedstawionych wyżej cDMARDs lub leków biologicznych zaleca się dodanie glikokortykoidów w niskiej dawce.
  - Pacjentom doświadczającym zaostrzenia RZS podczas leczenia cDMARD, iTNF lub innymi lekami biologicznymi rekomenduje się włączenie glikokortykoidów (czas trwania leczenia <3 msc), w najniższej możliwej dawce przez najkrótszy możliwy okres czasu (rekomendacja warunkowa).
  - Pacjentom z niską aktywnością choroby (ale nie w remisji), zaleca się kontynuację leczenia z cDMARD, iTNF, lekami biologicznymi innymi niż iTNF lub tofacitinibem raczej niż zaprzestanie przyjmowanego leczenia (silna rekomendacja)
  - Pacjentom z ustabilizowanym RZS w remisji rekomenduje się redukcję terapii cDMARD, iTNF, lekami biologicznymi nie będącymi iTNF lub tofacitinibem (rekomendacja warunkowa).
  - Pacjentom z remisją ustabilizowanej RZS nie zaleca się zaprzestania wszystkich terapii (silna rekomendacja).

#### 2.2.2.2. Wytyczne EULAR 2010/2013 [13, 14]

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

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

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

#### 2.2.2.3. Wytyczne NICE [15, 16, 17]

W wytycznych NICE 2012 przedstawiono rekomendacje dla tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego (IV) w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS. Wskazanie stanowi skojarzenie tocilizumabu z metotreksatem w przypadku jeśli stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami DMARDs i jest stosowany zgodnie z wytycznymi dla inhibitorów TNF (adalimumab, etanercept oraz infliksymab) lub jeśli odpowiedź na leczenie DMARDs i inhibitorami TNF jest niewystarczająca oraz istnieją przeciwwskazania do stosowania rytuksymabu, a tocilizumab stosowany jest zgodnie z wytycznymi dla inhibitora TNF lub jeśli wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie jednym lub kilkoma inhibitorami TNF lub rytuksymabem [15].

Zgodnie z wytycznymi NICE dla golimumabu oraz abataceptu, są one rekomendowane w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami DMARDs, w tym MTX. Zaznaczając, iż jest on stosowany zgodnie z opisem leczenia innymi inhibitorami TNF. Oba leki podawane są w skojarzeniu z metotreksatem [16].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NICE z 2016 roku [17]:

1. Adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab i abatacept, wszystkie w skojarzeniu z metotreksatem są rekomendowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) jeśli:
  - Choroba jest ciężka (DAS28 >5,1);
  - Nie uzyskano odpowiedzi na intensywną terapię z użyciem kombinacji konwencjonalnymi DMARDs.
2. Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol lub tocilizumab mogą być stosowane w monoterapii u pacjentów którzy nie mogą przyjmować metotreksatu z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.
3. Leczenie powinno być kontynuowane w przypadku uzyskania umiarkowanej odpowiedzi zgodnie z kryteriami EULAR w ciągu 6 miesięcy.
4. Leczenia powinno być wycofane jeśli po początkowo uzyskanej odpowiedzi (w ciągu 6 miesięcy) nie została utrzymana odpowiedź w stopniu umiarkowanym zgodnie z kryteriami EULAR.
5. Należy rozpocząć leczenie z użyciem najtańszego preparatu (biorąc pod uwagę koszty podania, dawki leku, cenę preparatu).

#### 2.2.2.4. Wytyczne NHS 2013 [74]

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

#### 2.2.2.5. Wytyczne CRA 2012 [18]

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

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

#### 2.2.2.6. Wytyczne SIGN 2011 [19]

Według wytycznych SIGN 2011 (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) w celu złagodzenia objawów choroby można zastosować niskie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (poziom rekomendacji B). Jednak należy dążyć do zmniejszenia ich dawek na ile to możliwe lub wycofać w przypadku gdy zostanie osiągnięta dobra odpowiedź na leczenie DMARDs (poziom rekomendacji B). Niskie dawki doustnych kortykosteroidów w skojarzeniu z DMARDs zaleca się w celu zmniejszenia objawów i ograniczenia zmian radiologicznych (poziom rekomendacji A). W celu kontroli objawów choroby należy zastosować leczenie DMARDs (poziom rekomendacji B). SIGN rekomenduje stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny jako leków pierwszego wyboru ze względu na bardziej korzystną ich skuteczność i profil toksyczności (poziom rekomendacji A). U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na początkowe leczenie DMARDs zaleca się bardziej stosowanie terapii kombinowanej (skojarzeniowej) niż monoterapii z wykorzystaniem leków z grupy DMARDs (poziom rekomendacji A).

#### 2.2.2.7. Wytyczne BSR i BHPR [20]

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

#### 2.2.2.8. Wytyczne GSR [78]

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

### 3. INTERWENCJA OCENIANA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego RoActemra® w postaci do podawania podskórnego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [2].

Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	RoActemra*
Substancja czynna	Tocilizumab
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Droga podania	Podskórnie (s.c.)
Postać leku	roztwór w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego
Zawartość opakowania	RoActemra* 162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/08/492/007 roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Kod ATC	L04AC07
Data dopuszczenia do obrotu	16 stycznia 2009 r. (TOC i.v.) 23 kwiecień 2014 r (TOC s.c.)
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	29 lipca 2016 r.

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

W dniu 23 kwietnia 2014 roku Komitet ds. Produktów Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego RoActemra® (162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 4 amp.-strz) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (informacja podana do wiadomości publicznej 28 kwietnia 2014 r.) [77].

W dniu 8 stycznia 2010 roku lek Actemra® (tocilizumab) podawany dożylnie (i.v.) w został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przed FDA w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs,). Ponadto, w dniu 21 października 2013 roku Agencja Żywności



i Leków zatwierdziła produkt leczniczy Actemra® podawany podskórnie (s.c.) zawierający tocilizumab w dawce 162 mg/0,9 ml [21, 22].

### **3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania**

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest tocilizumab.

Tocilizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi IL-6, należy do leków immunosupresyjnych. Wykazano, że hamuje on przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również istotną rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych [2].

### **3.1.2. Wskazanie do stosowania**

Produkt RoActemra®, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (iTNF).

Produkt RoActemra® może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana [2].

### **3.1.3. Dawkowanie i sposób podania**

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

Zalecana dawka leku wynosi 162 mg podskórnie raz w tygodniu.

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

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

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

### 3.1.4. Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. RoActemra® nie była przebadana u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Czynność nerek powinna uważnie monitorowana w tej grupie pacjentów.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

RoActemra® nie została przebadana w tej grupie pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

RoActemra® podawana w postaci podskórnej nie jest zalecana do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności [2].

### 3.1.5. Przeciwwskazania

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

## 3.2. Opis proponowanego programu lekowego

Mając na uwadze wytyczne postępowania terapeutycznego oraz zarejestrowane wskazanie do stosowania leku tocilizumab s.c. jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z metotreksatem w pierwszej lub kolejnej linii leczenia biologicznego, u pacjentów z czynnym RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Tocilizumab s.c. może być również stosowany w wyjątkowych sytuacjach w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatulu u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, leczenie powinno być kontynuowane w przypadku uzyskania umiarkowanej odpowiedzi zgodnie z kryteriami EULAR w ciągu 6 miesięcy. Leczenia powinno być wycofane jeśli po początkowo uzyskanej odpowiedzi (w ciągu 6 miesięcy) nie została utrzymana odpowiedź w stopniu umiarkowanym zgodnie z kryteriami EULAR [17]. Zgodnie z obowiązującym obecnie programem lekowym maksymalna długość leczenia wynosi 18 miesięcy [52].

Opis proponowanego programu lekowego uwzględniającego preparat RoActemra® (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwania „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” przedstawiono w poniższej tabeli [1].

Tabela 5 Opis proponowanego programu lekowego

Charakterystyka programu lekowego	
Nazwa programu	„Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”
Reumatoidalne zapalenie stawów	
Kryteria kwalifikacji	1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

---

#### Charakterystyka programu lekowego

---

- 2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w dawkach wskazanych w obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcykażdym (w tym niepowodzenie terapii optymalnymi dawkami metotreksatu – także w postaci do podania podskórnego - przez okres co najmniej 2 miesiące):
  - a) z ciężką postacią choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1 miesiąca. Ciężką postacią choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:
    - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo
    - wartość DAS – większa niż 3,7, albo
    - wartość SDAI – większa niż 26 lub
  - b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj:
    - z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), lub
    - z RZS powikłanym krioglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń.
- 3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
  - a) inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem, u których:
    - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub
    - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL
    - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);
  - b) rytuksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki inhibitora TNF – alfa.
- 4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych :
  - a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, u których:
    - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub
    - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL
    - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS),
  - b) rytuksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki tocilizumabu.
- 5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, lub tocilizumabem, u których:
  - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub
  - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL,

Charakterystyka programu lekowego	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> <li>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 4 leków biologicznych, w tym nie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.</li> <li>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</li> <li>8) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń przez okres leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki inhibitora TNF alfa albo do 3 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu, albo do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki rytuksymabu.</li> </ul>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub laktacja;</li> <li>2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>3) aktywne, ciężkie zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pierwotniakowe (w szczególności: gruźlica, WZW typu B lub C);</li> <li>4) przebycie w okresie ostatnich trzech miesięcy infekcji, takich jak:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zapalenie wątroby,</li> <li>b) zapalenie płuc,</li> <li>c) odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> </ol> </li> <li>5) przebycie w okresie ostatnich dwóch miesięcy choroby wywołanej przez:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wirus cytomegalii,</li> <li>b) Pneumocystis jiroveci (carini),</li> <li>c) Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie;</li> </ol> </li> <li>6) infekcja HIV;</li> <li>7) umiarkowana lub ciężka niewydolność serca, płuc, nerek, wątroby;</li> <li>8) choroby demielinizacyjne;</li> <li>9) toczeń rumieniowaty układowy;</li> <li>10) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;</li> <li>11) stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, od zakończenia leczenia której nie upłynęło co najmniej pięć lat;</li> <li>12) aktywna przewlekła choroba wątroby;</li> <li>13) inne okoliczności dyskwalifikujące do terapii daną substancją czynną leku biologicznego – wg decyzji lekarza prowadzącego;</li> <li>14) aktywność AIAT lub AspAT przekraczająca pięciokrotnie górną granicę normy lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż <math>0,5 \times 10^9/l</math>, lub liczba płytek krwi mniejsza od <math>50 \times 10^3/\mu l</math> - w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem</li> </ol>
Czas leczenia w programie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem ust. 5. pkt. 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu</li> </ol>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikami DAS <math>28 \leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>, albo SDAI <math>\leq 26</math>;</li> <li>2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji, lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS <math>28 \leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>, albo SDAI <math>\leq 11</math>. Miernikiem remisji jest wartość DAS <math>28 \leq 2,6</math> albo DAS <math>\leq 1,6</math>, albo SDAI <math>\leq 3,3</math>;</li> <li>3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt lekarskich zaostrożenia, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</li> </ol>

Charakterystyka programu lekowego

	<ol style="list-style-type: none"> <li>4) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną;</li> <li>5) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) reakcja alergiczna na lek,</li> <li>b) zakażenie o ciężkim przebiegu,</li> <li>c) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,</li> <li>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,</li> <li>e) stwierdzenie choroby nowotworowej,</li> <li>f) inne, wymienione w przeciwskazaniach do udziału w programie;</li> </ol> </li> <li>6) leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku utrzymywania się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AIAT lub AspAT większej niż trzy razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności większej niż pięć razy powyżej górnej granicy normy.</li> </ol>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku biologicznego z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji nie było możliwe i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. Nawrót choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo</li> <li>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4, albo</li> <li>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</li> </ol> <p>Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> </li> <li>2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</li> </ol>
<p>Dawkowanie i sposób podania</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inhibitory TNF alfa albo tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> <li>2) Zmiana postaci dożylnego tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</li> <li>3) Rytuksymab należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia odbywa się nie wcześniej niż po ocenie skuteczności terapii po 180 dniach terapii.</li> <li>4) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (także w postaci do podania podskórnego) w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce. W przypadku wystąpienia przeciwskażeń do stosowania metotreksatu - adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną lub leflunomidem w optymalnych dawkach. W wyjątkowych sytuacjach, adalimumab, certolizumab, etanercept, tocilizumab można stosować w monoterapii.</li> <li>5) W ramach programu dopuszcza się modyfikację wypadającego terminu podania substancji czynnej leku biologicznego o <math>\pm 3</math> dni.</li> <li>6) U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stwierdzenie umiarkowanej aktywności choroby po 3 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej – dotyczy terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem,</li> </ol> </li> </ol>

Charakterystyka programu lekowego	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>b) stwierdzenie wystąpienia remisji (lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji nie było możliwe) po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej</li> <li>c) utrzymywanie się remisji (lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii nie było możliwe) w trakcie kolejnych wizyt monitorujących.</li> </ul>
Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP jeżeli RF jest nieobecny – kiedykolwiek w przeszłości;</li> <li>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon</li> <li>3) obecność antygenu HBS;</li> <li>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</li> <li>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo)</li> <li>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>7) EKG z opisem;</li> <li>8) u kobiet: badanie ginekologiczne, mammograficzne lub USG piersi.</li> </ul>
Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc przed kwalifikacją	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>2) płytki krwi (PLT);</li> <li>3) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)</li> <li>5) aminotransferaza alaninowa (AIAT)</li> <li>6) kreatynina w surowicy;</li> <li>7) białko C-reaktywne (CRP);</li> <li>8) badanie ogólne moczu;</li> <li>9) stężenie immunoglobulin w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</li> <li>10) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI w odstępie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku.</li> <li>11) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</li> </ul>
Monitorowanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (<math>\pm 14</math> dni) i 180 dniach (<math>\pm 14</math> dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi,</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy</li> <li>e) AspAT i AIAT</li> </ul>                     oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.                 </li> <li>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm 14</math> dni).</li> <li>2) Monitorowanie terapii tocilizumabem: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) po 90 dniach (<math>\pm 14</math> dni) i 180 dniach (<math>\pm 14</math> dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ul style="list-style-type: none"> <li>- odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>- stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>- wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI;</li> </ul> </li> <li>b) po 60 dniach (<math>\pm 14</math> dni), 120 dniach (<math>\pm 14</math> dni) i 180 dniach (<math>\pm 14</math> dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy oznaczyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywność AspAT i AIAT</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

---

Charakterystyka programu lekowego

---

- profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów
- morfologię krwi z rozmazem
- płytki krwi (PLT);
- stężenie kreatyniny w surowicy,

W przypadku kontynuowania terapii, badanie aktywności AspAT i AIAT powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach ( $\pm 14$  dni). Pozostałe, wymienione w pkt 2a) i 2b), badania powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach ( $\pm 14$  dni).

- 3) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach ( $\pm 14$  dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać
  - a) morfologię krwi,
  - b) odczyn Biernackiego (OB),
  - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
  - d) stężenie kreatyniny w surowicy
  - e) AspAT i AIAT
  - f) stężenie immunoglobulin w surowicy

oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.

Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach ( $\pm 14$  dni).

- 4) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG, RTG klatki piersiowej oraz badanie na obecność antygenu HIV HBV i przeciwciał anty-HCV, jeżeli poprzedni wynik był negatywny.
- 5) U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV raz na 6 miesięcy wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.

---

Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
  - 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
- 

Mając na uwadze aktualne wytyczne AOTMiT pożądane jest określenie kodami ICD-9 CM/ICD-10 działań niepożądane podczas omawiania możliwości i sposobów monitorowania bezpieczeństwa terapii [58].

W obowiązujących obecnie, jak również wnioskowanym programie lekowym szczegółowo przedstawiono procedury (badania laboratoryjne), które są niezbędne w celu monitorowania bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu. Poszczególnym badaniom laboratoryjnym wymienionym w punkcie dotyczącym monitorowania terapii w ramach wnioskowanego programu lekowego przypisano kody zgodnie z klasyfikacją ICD-9 [81].

Mając na uwadze zapisy wnioskowanego programu lekowego oraz wytyczne AOTMiT, szczegółowe informacje w zakresie monitorowania bezpieczeństwa terapii zgodnie z klasyfikacją ICD-9 przedstawiono poniżej:

- a) po 90 dniach ( $\pm 14$  dni) i 180 dniach ( $\pm 14$  dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
  - odczyn Biernackiego (OB) [C59];
  - stężenie białka C-reaktywnego (CRP) [I81]
  - wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI;
- b) po 60 dniach ( $\pm 14$  dni), 120 dniach ( $\pm 14$  dni) i 180 dniach ( $\pm 14$  dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy oznaczyć:

- aktywność AspAT [I19] i AlAT [I17];
- profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów [I99];
- morfologię krwi z rozmazem [C55];
- płytki krwi (PLT) [C66];
- stężenie kreatyniny w surowicy [M57].

### 3.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [23], CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [24], NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [25], SMC (Scottish Medicines Consortium) [26], PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [27], PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [28], IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) [70]. W przypadku nie odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla leku RoActemra® podawanej w postaci podskórnej zostaną przedstawione rekomendacje dla tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego.

#### 3.3.1. Rekomendacje polskie (AOTMiT)

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady oraz Prezesa AOTMiT odnoszących się do zastosowania leku RoActemra® w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w postaci dożylnej (i.v.) oraz podskórnej (s.c.).

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

Nr rekomendacji/data	Rekomendacja
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 15 lutego 2010 r. [29]	<u>„Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku.”</u>
Rekomendacja nr 9/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 15 lutego 2010 r. [30]	<u>„Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.”</u>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 19 grudnia 2011 r. [31]	<u>„Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.”</u>
Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 19 grudnia 2011 r. [32]	<u>„Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.”</u>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 19 grudnia 2011 r. [33]	<u>„Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.”</u>



Nr rekomendacji/data	Rekomendacja
Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 19 grudnia 2011 r. [34]	<u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w dotychczasowym kształcie.</u>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2012, nr 110/2012, 111/2012 30 października 2012 r. [35, 36, 37]	<u>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</u> <u>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.”</u>
Rekomendacja nr 99/2012, nr 100/2012, nr 101/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 30 październik 2012 r. [38, 39, 40]	<u>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</u> <u>Jednocześnie przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości. Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.”</u>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 14 listopada 2014 r. [41]	<u>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.</u> <u>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku. Rada sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</u>
Rekomendacja nr 236/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 14 listopada 2014 r. [42]	<u>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.</u> <u>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku.</u>

### 3.3.2. Rekomendacje zagraniczne

W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji dla tego samego wskazania, wydanych przez tę samą instytucję, uwzględniano rekomendację aktualnie obowiązującą. Zidentyfikowano 9 zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania tocilizumabu w leczeniu RZS. Wszystkie aktualne rekomendacje zagraniczne (NICE 2016, HAS 2009/2013, HAS 2014/2016, SMC 2012, SMC 2014, PBAC 2010/2013, CADTH 2011, PTAC 2011/2014, IRF 2009) były pozytywne.

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

Tabela 7 Rekomendacje zagraniczne dla produktu RoActemra®

Organizacja	Kraj/rok	Rekomendacja (P/N)	Uzasadnienie/wskazanie
NICE [51]	Styczeń 2016/ Anglia	P	Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, jeśli choroba jest ciężka (DAS28>5,1) i nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalnymi DMARDs.
HAS [43, 75]	Wrzesień 2009/ grudzień 2013* Francja	P	W 2009 roku Komitet Przejrzystości rekomenduje produkt RoActemra®, w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu lub może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. W 2013 roku zaktualizowano dowody naukowe dla RoActemry® w leczeniu RZS i ponownie wydano pozytywną rekomendację dla stosowania RoActemry® w monoterapii.
HAS [44]	lipiec 2014/ czerwiec 2016/ Francja	P	RoActemra®, wstrzyknięcie podskórne jest wskazane w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na poprzednie leczenie z zastosowaniem jednego lub więcej DMARDs lub jednego lub więcej inhibitorów TNF. U tych pacjentów RoActemra® może być stosowana w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Wykazano, że RoActemra® w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza szybkość progresji uszkodzeń stawów oraz poprawia zdolności funkcjonalne. Komisja wydaje pozytywną decyzję o wpisaniu na listę leków refundowanych. Proponowana stawka zwrotu: 65%. W czerwcu 2016 roku Komisja ponownie oceniała preparat RoActemra®, (wstrzyknięcie podskórne) w związku z pojawieniem się nowych danych z zakresu bezpieczeństwa. Decyzją Komisji refundacja preparatu RoActemra® została podtrzymana.
SMC [44]	10 sierpień 2012/ Szkocja	P	Tocilizumab jest rekomendowany w monoterapii w leczeniu pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie tolerują metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie lub u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF).
SMC [46]	lipiec 2014/ Szkocja	P	Tocilizumab (RoActemra®) zatwierdzony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. W skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnej postaci RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie lub którzy nie tolerowali poprzedniej terapii z zastosowaniem co najmniej jednego DMARD lub inhibitora TNF. U tych pacjentów tocilizumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy kontynuacja leczenia MTX jest niemożliwa.
PBAC [47, 48]	Marzec 2010 i lipiec 2013/ Australia	P	PBAC 2010 zaleca zmianę zalecanej restrykcji pozwalającej na stosowanie tocilizumabu w pierwszej linii leczenia ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, niezależnie czy jest stosowany w monoterapii czy w skojarzeniu z metotreksatem. PBAC 2013: odrzuca wniosek o utworzenie nowego wskazania dla tocilizumabu (leczenie pacjentów z ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję

Organizacja Kraj/rok	Rekomendacja (P/N)	Uzasadnienie/wskazanie
		dotychczasowego leczenia DMARDs (w tym metotreksatem) lub w przypadku nietolerancji metotreksatu w dawce 7,5 mg tygodniowo. PBAC rekomenduje stosowanie tocilizumabu w przypadku przeciwwskazania lub nietolerancji metotreksatu.
PTAC [49, 76]	Listopad 2011/kwiecień 2014 Nowa Zelandia P	PTAC (2011) rekomenduje stosowanie tocilizumabu w leczeniu RZS u pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami DMARDs lub przynajmniej jednym inhibitorem czynnika martwicy nowotworu (TNF). Od 1 lipca 2014 r. propozycja rozszerzenia wskazania dla tocilizumabu: leczenie dorosłych pacjentów z ciężkim RZS, którzy nie tolerują leczenia metotreksatem lub nie odpowiedzieli na terapię cyklosporyną lub leflunomidem.
CADTH [50]	Listopad 2010/ Kanada P	CADTH rekomenduje stosowanie tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi DMARDs u pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF). Tocilizumab w monoterapii powinien być stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie metotreksatem lub go nie tolerują.
IRF [70]	Kwiecień 2009/ Dania P	Lek jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie jednym lub więcej DMARDs lub antagonistami TNF. Leczenie RoActemra zwykle połączone z metotreksatem, ale może też być stosowany w monoterapii. IRF stwierdza, że antagoniści TNF wciąż są pierwszym lekiem z wyboru wśród biologicznych leków przeciwreumatycznych. RoActemra jest obiecującą alternatywą, ale nie powinna rozważana jako drugi lek z wyboru.

P-rekomendacja pozytywna, N-rekomendacja negatywna, \*decyzja podtrzymująca wcześniejszą opinię Komitetu Przejrzystości „Commission de la Transparence”

### 3.4. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Decyzje refundacyjne dla produktu RoActemra® stosowanego w formie podskórnej w krajach UE i EFTA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8 Decyzje refundacyjne dla produktu RoActemra® w krajach UE i EFTA

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji
Austria	100%	produkt jest refundowany
Belgia	100%	produkt jest refundowany
Bułgaria	100%	produkt jest refundowany
Czechy	100%	produkt jest refundowany
Dania	100%	produkt jest refundowany
Finlandia	100%	produkt jest refundowany
Francja	100%	produkt jest refundowany
Niemcy	100%	produkt jest refundowany
Łotwa	100%	produkt jest refundowany
Luksemburg	100%	produkt jest refundowany

*Analiza problemu decyzyjnego dla tocilizumab (RoActemra®) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów*

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji
Norwegia	0%	produkt nie jest refundowany
Portugalia	100%	produkt jest refundowany
Rumunia	0%	produkt nie jest refundowany
Słowacja	100%	produkt jest refundowany
Hiszpania	100%	produkt jest refundowany
Szwecja	100%	produkt jest refundowany
Szwajcaria	100%	produkt jest refundowany
Węgry	100%	produkt jest refundowany
Wielka Brytania	100%	produkt jest refundowany
Włochy	100%	produkt jest refundowany

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [58].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [60].

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

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

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy RoActemra® w postaci podskórnej (s.c.) dla którego zostały opracowane analizy HTA miałyby być finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym ICD 10 M05, M06, M08” [1].

W ramach obowiązującego obecnie programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)” [52], wśród biologicznych DMARDs, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, jedynym refundowanym dotychczas lekiem z grupy przeciwciał monoklonalnych blokujących receptor dla IL-6 jest tocilizumab stosowany w postaci dożylniej (i.v.). Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [84] refundacji podlega tocilizumab w postaci dożylniej (3 wielkości opakowań produktu leczniczego RoActemra®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 20 mg/ml: 1 fiol. a 10 ml; 1 fiol. a 20 ml; 1 fiol. a 4 ml).

W niniejszym programie znajdują się również inne biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs):

- iTNF (certolizumab, adalimumab, golimumab, etanercept, infliksymab);
- Przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko limfocytom B (rytuksymab).

Pomimo iż, inhibitory TNF oraz rytuksymab znajdują się w tym samym programie lekowym wraz z tocilizumabem stosowanym dożylnie, nie stanowią one właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Inhibitory TNF oraz rytuksymab charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania niż przeciwciało

monoklonalne blokujące receptor dla IL-6, jak również innymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do programu lekowego (rytuksymab) [52]. Powyższe interwencje nie są również wskazywane przez eksperta klinicznego [REDACTED], jako potencjalne komparatory dla tocilizumabu stosowanego podskórnym.

Zgodnie z wytycznymi komparatorem dla ocenianej technologii jest ta z opcji terapeutycznych, która zostanie przez nią zastąpiona. W tym przypadku, kiedy dla ocenianej interwencji istnieje refundowana technologia opcjonalna w postaci leku zawierającego tę samą substancję czynną oczywistym jest że to właśnie RoActemra® w podaniu dożylnym jest adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji.

Ponadto, w oparciu o opinię byłego Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii Prof. Witolda Tlustochowicza, przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dla leku RoActemra® nr AOTM –OT-4351-28/2014, najtańszą technologią stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest biopodobny infliksymab.

Ekspert zwraca uwagę na fakt, iż lek ten należy do grupy inhibitorów TNF o odmiennym w porównaniu do tocilizumabu mechanizmie działania, w związku z czym nie powinien być traktowany jako jego zamiennik [79].

Podsumowując, mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, opinię ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii, właściwym komparatorem dla leku RoActemra® w postaci podskórnej (s.c.) będzie RoActemra® w postaci dożylnej (i.v.), stanowiąca aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych. Wybór komparatora został potwierdzony przez eksperta medycznego [REDACTED].

Wnioskowanie to znalazło również odzwierciedlenie w analizie weryfikacyjnej nr AOTM –OT-4351-28/2014 oraz rekomendacji nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r gdzie wybór komparatora w postaci tocilizumabu i.v. uznano za prawidłowy, odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną i wskazywany przez ekspertów klinicznych jako technologia, która może być zastąpiona przez wnioskowaną interwencję.

#### **Analiza niezaspokojonych potrzeb (*unmet need*)**

Należy podkreślić, że oceniana interwencja stanowi inną formę podania stosowanego obecnie produktu leczniczego RoActemra® w podaniu dożylnym.

W związku z powyższym, zapewnienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów dostępu do podskórnej terapii tocilizumabem skutkować będzie licznymi korzyściami w związku ze stosowanym leczeniem. Tocilizumab w postaci podskórnej, skróci czas, jak również umożliwi pacjentom samodzielne podawanie leku, co może przekładać się bezpośrednio na poprawę jakości życia pacjentów oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci TOC, może przyczynić się do redukcji kosztów pozamedycznych, związanych z koniecznością przyjazdu pacjentów do placówek opieki zdrowotnej w celu przyjęcia dawki TOC i.v., redukcji kosztów medycznych związanych z zużyciem materiałów medycznych, jak również kosztów związanych z zapobieganiem zakażeń szpitalnych [80].

Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych zamieszczono w załączniku 8.1.

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [51], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

W materiałach zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 20 March 2015 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2*) [69] uznano za główny punkt końcowy w ocenie skuteczności remisję choroby zgodnie z kryteriami EULAR-ACR lub remisję/niską aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR. Niska aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR jest definiowana jako DAS28<3,2. Ocena aktywności choroby powinna być prowadzona w 1, 3, 6 i 12 miesiącu leczenia. Również czas do wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (możliwe jest przedstawienie opisowe) oraz utrzymanie remisji/niskiej aktywności choroby.

Wśród drugorzędowych punktów końcowych wymienione zostały: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70; czas utrzymania remisji/niskiej aktywności choroby; średnia wartość wskaźnika DAS28 (ocena podczas każdej wizyty); liczba obrzękniętych stawów; liczba bolesnych stawów; ocena fizyczna (np. zgodnie z HAQ-DI); ocena stanu zapalenia (np. OB, białko C-reaktywne); zmiany radiologiczne (np. nadżerki, zwężenie szpar stawowych np. metodą Sharpa); ocena nasilenia bólu (np. VAS); stan ogólny pacjenta – ocena lekarza i pacjenta; jakość życia.

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

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

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

## 6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [51], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań odnoszących się do efektywności praktycznej (*real world data/real world evidence*) [jeśli zostaną odnalezione].

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

- dane z charakterystyki produktu leczniczego RoActemra®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa (jeśli zostaną odnalezione);
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.



## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

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

Tabela 9. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z czynnym RZS o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (iTNF) lub rytuksymabem
Interwencja	Tocilizumab s.c. w dawce 162 mg podawane raz w tygodniu. W skojarzeniu z MTX, a w przypadku nietolerancji MTX podawany w monoterapii
Komparatory	Tocilizumab i.v.
Wyniki	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70, remisja choroby wg wskaźników DAS28, SDAI, CDAI, ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, zgony, parametry laboratoryjne, działania niepożądane
Typ badań	Randomizowane badanie kontrolne (RCT)

## 8. ZAŁĄCZNIKI

### 8.1. Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki i stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych. Stan finansowania został przedstawiony zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r [84].

#### 8.1.1. Certolizumab [61]

##### 8.1.1.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę certolizumabu.

Tabela 10 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (certolizumab) [61]

Substancja czynna	Certolizumab
Grupa ATC	L04AB05 – Inhibitor TNF- $\alpha$
Mechanizm działania	Wykazuje duże powinowactwo do ludzkiego TNF- $\alpha$ . Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną postać ludzkiego TNF- $\alpha$ w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z certolizumabem powodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF- $\alpha$ i interleukiny-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) w ludzkich monocytach. Certolizumab nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza i nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, nie powoduje również degranulacji granulocytów obojętnochłonnych.
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów:</u> Certolizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca; w monoterapii certolizumab można stosować w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</li> <li>• W leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego RZS u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi DMARDs.</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podania	Zalecana dawka początkowa wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. W reumatoidalnym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu. Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne;</li> </ul>

Substancja czynna	Certolizumab
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).</li> </ul>

#### 8.1.1.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną certolizumab.

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp. – strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.	bezpłatnie

### 8.1.2. Adalimumab [62]

#### 8.1.2.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę adalimumab.

Tabela 12 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Adalimumab) [62]

Substancja czynna	Adalimumab
Grupa ATC	L04AB04 – Inhibitor TNF-α
Mechanizm działania	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego biologiczną czynność, blokując interakcję z receptorami p55 i p75, obecnymi na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów
Wskazanie	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów:</u></p> <p>Adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.</li> <li>• leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.</li> </ul> <p>Adalimumab można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Zalecana dawka wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia adalimumabem należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p> <p>W czasie leczenia można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych.</p> <p>W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne;</li> <li>• Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA)</li> </ul>

### 8.1.2.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną adalimumab.

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg – 2 fiołki + 2 strzykawki	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.33.	bezpłatnie
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg – 2 ampułko-strzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.35.; B.36.; B.33.; B.32.; B.47.	bezpłatnie

### 8.1.3. Golimumab [63]

#### 8.1.3.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę golimumab.

Tabela 14 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (golimumab) [63]

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

#### 8.1.3.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną golimumab.

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg – 1 wstrzykiwacz	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie

### 8.1.4. Etanercept [64]

#### 8.1.4.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę etanercept.

Tabela 16 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (etanercept) [64]

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

#### 8.1.4.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną etanercept.

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg - 4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatnie
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg - 4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatnie
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/m - 4 fioł. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fioł. + 8 gazików	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatnie

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalniki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml - 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.	bezpłatnie
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, 4 amp.-wstrz.po 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.	bezpłatnie
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.	bezpłatnie

### 8.1.5. Infliksymab [65]

#### 8.1.5.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę infliksymab.

Tabela 18 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Infliksymab) [65]

Substancja czynna	Infliksymab
Grupa ATC	L04AB02 – Inhibitor TNF- $\alpha$
Mechanizm działania	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną $\alpha$ (TNF $\beta$ ).
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatem.</li> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podania	Infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. podawany w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Leczenie produktem leczniczym Remicade wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg, do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg, co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg, w odstępie co 4 tygodnie.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne;</li> <li>Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA)</li> </ul>

### 8.1.5.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną infliksymab.

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g - 1 fiol. po 20 ml	1050.3, blokery TNF – Infliksymab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatnie
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg – 1 fiol.	1050.3, blokery TNF – Infliksymab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55., B.47.	bezpłatnie
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg – 1 fiolka	1050.3, blokery TNF – Infliksymab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatnie

### 8.1.6. Abatacept [66]

#### 8.1.6.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę abatacept.

Tabela 20. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (abatacept) [66]

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

#### 8.1.6.2. Finansowanie

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

### 8.1.7. Rytuksymab [67]

#### 8.1.7.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę rytuksymab.

Tabela 21. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (rytuksymab) [67]

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

#### 8.1.7.2. Finansowanie

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

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml	1035.0, Rituximabum	B.33.; B.12., B.75.	bezpłatnie
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml	1035.0, Rituximabum	B.33.; B.12, B.75.	bezpłatnie



### 8.1.8. Tocilizumab [68]

#### 8.1.8.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę tocilizumab.

Tabela 23. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (tocilizumab) [68]

Substancja czynna	Tocilizumab
Grupa ATC	L04AC07-leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Mechanizm działania	Wykazano, że hamuje on przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest pleiotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również istotną rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów:</u> Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (iTNF).</li> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.</li> <li>Tocilizumab może być stosowany w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podania	Zalecana dawka u dorosłych chorych z RZS wynosi 8 mg/kg masy ciała. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>Czynna, ciężkie zakażenia,</li> </ul>

#### 8.1.8.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty B.45zawierające substancję czynną tocilizumab.

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1106.0, Tocilizumab	B.33.	bezpłatnie
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	1106.0, Tocilizumab	B.33.	bezpłatnie
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml	1106.0, Tocilizumab	B.33.	bezpłatnie

## 8.2. Skale i poziomy rekomendacji

Tabela 25. Poziomy rekomendacji SIGN [19]

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

Tabela 26. Poziomy rekomendacji CRA [18]

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

## 9. PIŚMIENNICTWO


1. Projekt programu lekowego: „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Roche).
2. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [dostęp: 02.09.2016 r.]
3. Wiland P. Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. *Przew Lek* 2000, 3, 68-71.
4. Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”): [http://www.nfz-lodz.pl/attachments/3379\\_Leczenie%20RZS%20i%20MIZS%20o%20przebiegu%20agresywnym.pdf](http://www.nfz-lodz.pl/attachments/3379_Leczenie%20RZS%20i%20MIZS%20o%20przebiegu%20agresywnym.pdf)
5. Bączyk G., Gacek L. Ocena sprawności funkcjonalnej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na podstawie funkcjonalnego testu z wystandaryzowanym wyposażeniem. *Reumatologia* 2011; 49, 1: 40–46.
6. Filipowicz-Sosnowska A., Zimmermann Górka I., Musiał J., i inni. Choroby układowe tkanki łącznej. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2012. Medycyna Praktyczna. 1788-1801.
7. *Interna Szczeklika 2015/2016. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Andrzej Szczekliki (red.), 2015, Medycyna Praktyczna
8. Zofia Guła, dr med. Mariusz Korkosz. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Medycyna Praktyczna*. <http://reumatologia.mp.pl/choroby/show.html?id=63732>.
9. Refusal of the marketing authorisation for Xeljanz (tofacitinib) Outcome of re-examination. EMA/460814/2013. 26 July 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf) [dostęp: 02.09.2016 r.]
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
11. Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tłustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 83–90.
12. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68(1): 1-25.
13. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Recommendations*. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964–975.
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25.
15. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (TA247). *Technology appraisal guidance* Published: 22 February 2012 [nice.org.uk/guidance/ta247](http://www.nice.org.uk/guidance/ta247)
16. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. This guidance was developed using the single technology appraisal process. *NICE technology appraisal guidance* 225. June 2011. [www.nice.org.uk/nicemedia/live/13490/54929/54929.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13490/54929/54929.pdf)
17. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (TA375). *NICE technology appraisal guidance*. Published: 26 January 2016. [nice.org.uk/guidance/ta375](http://www.nice.org.uk/guidance/ta375) [dostęp: 02.09.2016 r.]
18. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1559-82.
19. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2011 r. [www.sign.ac.uk/pdf/sign123](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123).
20. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology*. 2010; 49(6):1197 –1199.
21. Charakterystyka produktu leczniczego Actemra®-Food and Drugs Assotiation (FDA). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125472s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125472s000lbl.pdf)
22. Data rejestracji leku FDA. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory)
23. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/>

24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), <http://www.cadth.ca/index.php/en/home>
25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/>
26. Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.health.gov.au>
28. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
29. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_13\\_4\\_2010\\_tocilizumab\\_RoActemra.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/Stanowisko_RK_AOTM_13_4_2010_tocilizumab_RoActemra.pdf)
30. Rekomendacja nr 9/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 lutego 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/R\\_9\\_2010\\_RoActemra\\_SRK\\_13\\_4\\_2010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/R_9_2010_RoActemra_SRK_13_4_2010.pdf)
31. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS\\_MIZS\\_kwalifikacja/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_109\\_2011\\_pz\\_RZS\\_MIZS\\_kwalifikacja.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/Stanowisko_RK_AOTM_109_2011_pz_RZS_MIZS_kwalifikacja.pdf)
32. Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS\\_MIZS\\_kwalifikacja/RP\\_93\\_2011\\_rzs\\_kwalifikacja.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/RP_93_2011_rzs_kwalifikacja.pdf)
33. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS\\_MIZS\\_usuniecie/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_108\\_2011\\_pz\\_RZS\\_MIZS\\_usuniecie.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS_MIZS_usuniecie/Stanowisko_RK_AOTM_108_2011_pz_RZS_MIZS_usuniecie.pdf)
34. Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym kształcie. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS\\_MIZS\\_usuniecie/RP\\_92\\_2011\\_rzs\\_usuniecie.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS_MIZS_usuniecie/RP_92_2011_rzs_usuniecie.pdf)
35. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).
36. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).
37. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06). [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/052/SRP/U\\_29\\_340\\_121030\\_stanowisko\\_111\\_RoActemra\\_20\\_20.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/SRP/U_29_340_121030_stanowisko_111_RoActemra_20_20.pdf)
38. Rekomendacja nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, EAN 5909990678273 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem.
39. Rekomendacja nr 100/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiołka 20 ml, EAN 5909990678266 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/052/REK/RP\\_100\\_2012\\_RoActemra.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/REK/RP_100_2012_RoActemra.pdf)

40. Rekomendacja nr 101/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiołka 10 ml, EAN 5909990678259 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem.
41. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (EAN: 5902768001075) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”
42. Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz., w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”
43. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION RoActemra (HAS) 9 September 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/roactemra\\_ct\\_6352.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/roactemra_ct_6352.pdf)
44. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 22 juin 2016 ROACTEMRA 162 mg/0,9 mL, solution pour injection en seringue préremplie (SC)
45. Re-Submission tocilizumab, 20mg/mL, concentrate for solution for infusion (RoActemra®). SMC No. (774/12). 10 August 2012  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab\\_RoActemra\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_Aug\\_2012\\_amend\\_ed\\_29.08.12.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_RESUBMISSION_FINAL_Aug_2012_amend_ed_29.08.12.pdf)
46. Scottish Medicines Consortium. Tocilizumab, 162mg, solution for injection in pre-filled syringe (RoActemra®) SMC No. (982/14)
47. MARCH 2010 PBAC MEETING OUTCOMES - Positive recommendations (PBAC).
48. July 2013 PBAC Meeting Outcomes - "1st time" decisions not to recommend (PBAC).  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/first-time-not-to-recommend.pdf>.
49. PTAC meeting held 10 & 11 November 2011 (minutes for web publishing).  
[http://www.pharmac.health.nz/ckeditor\\_assets/attachments/288/ptac-minutes-2012-11.pdf](http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/288/ptac-minutes-2012-11.pdf)
50. CEDAC FINAL RECOMMENDATION. TOCILIZUMAB (Actemra – Hoffmann-La Roche Limited) Indication: Rheumatoid Arthritis. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Actemra-Nov-19-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Actemra-Nov-19-2010.pdf)
51. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/>
52. Program lekowy: Załącznik B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08). [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/48/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/48/akt.pdf) [dostęp: 29.08.2016 r.].
53. Decisions relating to hospital medicines funding. January 2013 (PHARMAC).  
[http://www.pharmac.health.nz/ckeditor\\_assets/attachments/24/notification\\_of\\_section\\_h\\_listings.pdf](http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/24/notification_of_section_h_listings.pdf)
54. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) – TOCILIZUMAB. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/1419q-1423x-1464c-1476q-1481y-1482b-9657g-9658h-9659j-9671b-9672c-9673d>
55. KELA [https://easiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication](https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication)
56. Open drug database [http://ch.oddb.org/en/gcc/search/zone/drugs/search\\_query/tocilizumab/](http://ch.oddb.org/en/gcc/search/zone/drugs/search_query/tocilizumab/)
57. Ministerio de Sanidad y Política Social . LISTADO DE MEDICAMENTOS AFECTADOS POR LAS DEDUCCIONES DEL REAL DECRETO-LEY 8/2010 -NOVIEMBRE 2013.  
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/AdeduccionesNov2013.pdf>
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
59. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarządzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf)
60. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.

61. Charakterystyka produktu leczniczego-Certolizumab pegol (Cimzia).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf) [dostęp: 01.09.2016 r.]
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Adalimumab (Humira).  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human\\_med\\_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
63. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Golimumab (Simponi).  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human\\_med\\_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
64. Charakterystyka produktu leczniczego-Etanercept (Enbrel).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf).
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Inflixymab (Remicade).  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human\\_med\\_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
66. Charakterystyka produktu leczniczego-Abatacept (ORENCIA).  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human\\_med\\_000958.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human_med_000958.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
67. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Rytuksymab (MabThera).  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human\\_med\\_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
68. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® [24.04.2014].
69. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 20 March 2015 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187583.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf) [dostęp: 05.09.2016 r.]
70. IRF-Institute for rational pharmacotherapy RoActemta (tocilizumab).  
[http://www.irf.dk/en/reviews/roactemta\\_tocilizumab.htm](http://www.irf.dk/en/reviews/roactemta_tocilizumab.htm).
71. Koligat D, Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Nowakowska E, Koligat A. Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych leflunomidem – przegląd literatury. *Reumatologia* 2012; 50, 3: 227–232.
72. Korobowicz A, Biologia czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF-α). *Polski Merkurusz Lekarski*, 2006, XXI, 124, 358-361.
73. Kontny E, Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część III – cytokiny i procesy destrukcyjne. *Reumatologia*, 2011, 49, 3:180-186.
74. NHS Wirral Clinical Guideline. Biological Agents – Treatment of Rheumatoid Arthritis.  
[http://mm.wirral.nhs.uk/document\\_uploads/guidelines/BiologicalagentsinrheumatoidarthritisV2.pdf](http://mm.wirral.nhs.uk/document_uploads/guidelines/BiologicalagentsinrheumatoidarthritisV2.pdf)
75. HAS-Comission De La Transparence Avis 4 Décembre 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/roactemra\\_pic\\_reeval\\_asmr\\_avis2modifie06012014\\_ct1248812918.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/roactemra_pic_reeval_asmr_avis2modifie06012014_ct1248812918.pdf)
76. PTAC/PHARMAC-Proposal to widen access to tocilizumab (Actemra) for rheumatoid arthritis in patients who are unable to be treated with methotrexate. <http://www.pharmac.health.nz/news/consultation-2014-04-11-tocilizumab/>.
77. Roche receives EU approval for new subcutaneous formulation of RoACTEMRA providing more treatment flexibility for patients with moderate to severe rheumatoid arthritis [http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2014-04-28.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2014-04-28.htm).
78. Albrecht K, Kruger K. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Int* (2014) 34:1–9.
79. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego "Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06)". AOTM-OT 4351-28/2014.
80. Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):103-14.

81. Narodowy Fundusz Zdrowia <http://slovníki.nfz.gov.pl/ICD9/SlovníkPrimary/2424> (dane dostępne w dniu 22.09.2016).
82. Koligat D. Głównym celem podjętego badania była ocena rozpowszechnienia podstawowych dolegliwości i chorób reumatycznych w populacji dorosłych mieszkańców Polski. Poznań 2014 (praca doktorska).

- 
84. Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. RZS - dane epidemiologiczne .....	10
Tabela 2. Kryteria rozpoznania RZS zgodne z ACR/EULAR 2010 [10, 11].....	12
Tabela 3 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [7].....	17
Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne.....	24
Tabela 5 Opis proponowanego programu lekowego.....	26
Tabela 6 Stanowiska Rady oraz Prezesa AOTMiT w sprawie zastosowania produktu RoActemra® w leczeniu RZS .....	32
Tabela 7 Rekomendacje zagraniczne dla produktu RoActemra® .....	34
Tabela 8 Decyzje refundacyjne dla produktu RoActemra® w krajach UE i EFTA .....	35
Tabela 9. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	41
Tabela 10 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (certolizumab) [61] .....	42
Tabela 11 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających certolizumab.....	43
Tabela 12 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Adalimumab) [62].....	43
Tabela 13 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających adalimumab.....	44
Tabela 14 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (golimumab) [63] .....	44
Tabela 15 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających golimumab .....	44
Tabela 16 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (etanercept) [64].....	45
Tabela 17 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających etanercept .....	45
Tabela 18 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Inflixymab) [65] .....	46
Tabela 19. Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających infliksymab. ....	47
Tabela 20. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (abatacept) [66] .....	47
Tabela 21. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (rytuksymab) [67] .....	48
Tabela 22. Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających rituksymab.....	48
Tabela 23. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (tocilizumab) [68].....	49
Tabela 24. Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających tocilizumab. ....	49
Tabela 25. Poziomy rekomendacji SIGN [19].....	50
Tabela 26. Poziomy rekomendacji CRA [18].....	50