



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny produktu leczniczego**
RoActemra (tocilizumab)
w ramach programu lekowego
'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)
tocilizumabem'
Analiza weryfikacyjna

AOTM-OT-4351-9/2012

Data ukończenia: październik 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – koordynacja i nadzór merytoryczny, problem decyzyjny, podstawowe informacje o produkcie, status rejestracyjny, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, analiza kliniczna
2. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – problem decyzyjny, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, analiza racjonalizacyjna
3. ██████████ – warunki objęcia refundacją w innych krajach, stanowiska eksperckie, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, analiza kliniczna, analiza racjonalizacyjna
4. ██████████ – przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, charakterystyka interwencji, opis programu lekowego dla tocilizumabu, analiza kliniczna
5. ██████████, Wydział Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej – przeszukiwanie baz danych

Eksperti

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 24.07.2012	TAK	TAK
██████████	TAK – 30.07.12	NIE	TAK
██████████	TAK – 02.08.12	NIE	TAK
██████████	NIE	n/d	n/d
██████████	TAK – 21.08.2012	NIE	TAK
██████████	TAK – 23.07.2012	TAK	TAK
██████████	NIE	NIE	n/d

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AIAT - aminotransferaza alaninowa

AST - aminotransferaza asparaginowa

AW – Analiza Wnioskodawcy

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CRP – białko C-reaktywne

DMARD/LMPCH – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby:

bDMARD – biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

cDMARD – klasyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

ESR – poziom sedymentacji erytrocytów

HDL – (ang. *High Density Lipoprotein*) lipoproteina wysokiej gęstości

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KK – Konsultant Krajowy

KW – Konsultant Wojewódzki

LDL – (ang. *Low Density Lipoprotein*) lipoproteina niskiej gęstości

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MIZS – Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PL – Program Lekowy

PLC – placebo

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RZS – Reumatoidalne Zapalenie Stawów

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TCZ – tocilizumab

TPZ – Terapeutyczny Program Zdrowotny

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna.....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	14
2.5.2. Status rejestracyjny.....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.2. Opublikowane opracowania wtórne.....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania.....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia.....	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy – TCZ w leczeniu agresywnej postaci RZS.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności TCZ w agresywnym RZs.....	39
3.3.2.1.1. TCZ w I linii leczenia biologicznego.....	39
3.3.2.1.2. TCZ w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego.....	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa TCZ w agresywnym RZS.....	48
3.3.2.1.1. TCZ w I linii leczenia biologicznego.....	48
3.3.2.1.2. TCZ w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego.....	53
3.3.3.1. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa TCZ w agresywnym RZS.....	55
3.3.4. Porównania pośrednie w I linii leczenia – TCZ vs ■■■■, TCZ vs ■■■■, TCZ vs ■■■■.....	56
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej.....	77
4. Ocena analizy ekonomicznej	81
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne.....	81
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.....	82
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	90
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	91
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej.....	92
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	92

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	95
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	97
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	98
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	98
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	99
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	99
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	107
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	107
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	107
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	111
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	111
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	111
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	111
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	112
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	112
9.1. Rekomendacje kliniczne	112
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	113
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	114
11. Opinie ekspertów.....	128
12. Kluczowe informacje i wnioski	133
13. Źródła.....	140
14. Załączniki	144

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

01.06.2012, MZ-PLA-460-15149-15/BRB/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem):

RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273

RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, EAN 5909990678259

RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 20 ml, EAN 5909990678266

Wnioskowane wskazanie:

- [REDACTED]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Lek wydawany bezpłatnie w szpitalu

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna*
- analiza ekonomiczna*
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych*
- analiza racjonalizacyjna*
- inne: analiza problemu decyzyjnego*

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.,
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche Registration Ltd.,
6 Falcon Way, shire Park,
AL7 1 TW Welwyn Garden City,
Hertfordshire,
United Kingdom

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

n/d

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273,

RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, EAN 5909990678266,

RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 20 ml, EAN 5909990678259

we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów (M-5 – M06) zostały przekazane do AOTM dnia 1 czerwca 2012 r. pismem znak: MZ-PLA-460-15149-15/BRB/12 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

W związku z licznymi rozbieżnościami przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (dotyczącymi głównie braku aktualnych danych na czas złożenia wniosku), Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem dnia 10 lipca 2012 r. znak: AOTM-OT-4351-9(5)/2012. W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosku pismem z dnia 10 lipca 2012 r., znak: MZ-PLR-460-14564-2/KWA/12. Wnioskodawca dnia 11.09.2012 r. złożył do AOTM uzupełnienia w postaci analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej, zaznaczając w piśmie przewodnim (asygnowanym przez Ministerstwo Zdrowia), że przedłożona analiza kliniczna zastępuje w całości zał. 4 wniosku refundacyjnego, a więc analizę kliniczną złożoną pierwotnie. Wnioskodawca złożył te same uzupełnienia w MZ i Minister Zdrowia przekazał je do AOTM pismem znak: MZ-PLR-460-14564-3/KWA/12 dnia 13 września 2012 r.

Uzupełnienia analiz: ekonomicznej, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz racjonalizacyjnej wpłynęły do AOTM dnia 2 października 2012 r. (te same uzupełnienia MZ przekazał pismem z dnia 3 października 2012 r.). Dodatkowo ponownie przekazano uzupełnienia analiz problemu decyzyjnego oraz klinicznej.

Ostatecznie, niniejszą analizę weryfikacyjną oparto na raportach dostarczonych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań:

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia **jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM**. W 2010 roku wydane zostało pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacja Prezesa Agencji w odniesieniu do objęcia refundacją RoActemry w leczeniu RZS. Opinie te opracowano na podstawie analizy weryfikacyjnej Agencji nr AOTM-OT-0242, która opierała się na tych samych analizach farmakoekonomicznych, jakie zostały złożone pierwotnie do obecnie rozpatrywanego wniosku.

Ponadto, w grudniu 2011 roku zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, wypowiedzieli się pozytywnie w odniesieniu do stosowania RoActemry w ramach funkcjonującego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)', analogicznego do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego dla tocilizumabu i obejmującego podawanie dorosłym chorym na agresywną postać RZS infliksimabu, adalimumabu, etanerceptu i rytuksymabu. Opowiedziano się najpierw za usunięciem przedmiotowego TPZ w brzmieniu dotychczasowym, a następnie za zakwalifikowaniem go w nowym kształcie, czyli z uwzględnieniem tocilizumabu jako nowego leku biologicznego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej AOTM i rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do stosowania RoActemry w leczeniu RZS

Nr Stanowiska / Rekomendacji	Data	Wskazanie	Rekomendacja
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010	15 lutego 2010 r.	RZS	Rada Konsultacyjna uznaje 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 .
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 9/2010	15 lutego 2010 r.	RZS	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.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym' w nowym brzmieniu, jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny innymi lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 93/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym', jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu innymi lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym' w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym' w dotychczasowym kształcie.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas, Rada Konsultacyjna/Przejrzystości oraz Prezes AOTM wydawali szereg opinii w odniesieniu do różnych produktów leczniczych i sposobu ich finansowania w leczeniu RZS.

W odniesieniu do leków biologicznych, w tym tych stosowanych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)', stanowiska RK/RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Zestawienie stanowisk RK/RP i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leków biologicznych, w tym leków stosowanych w ramach TPZ 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)' (<http://www.aotm.gov.pl>)

TPZ	Nr Stanowiska / Rekomendacji	Data	Wskazanie	Rekomendacja
Cimzia (certolizumab pegol)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2012	10 września 2012 r.	RZS	Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych (...). Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu, ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków. Lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długoczasowym podawaniu.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 61/2012	10 września 2012 r.	RZS	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawkami (...) w ramach istniejącego programu wielolekowego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym'. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawkami (...) w ramach wnioskowanego programu lekowego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol'.
MabThera (rytuksymab)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 94/2011	7 listopada 2011 r.	RZS	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011	7 listopada 2011 r.	RZS	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego.
TPZ: Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/12/2010	24 maja 2010 r.	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji przedmiotowego świadczenia zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów a zapisy dotyczące leflunomidu są zgodne z poprzednim stanowiskiem Rady dotyczącym sposobu finansowania tej technologii medycznej.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 17/2010	24 maja 2010 r.	RZS i MIZS	Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE-460-9735-45/BRB/10).
(Orencia) abatacept	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/4/2010	15 lutego 2010r.	RZS	Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych, które w ocenie Rady usunęłyby poprzednie zastrzeżenia do równoważności klinicznej abataceptu i rytuksymabu, a przedstawiona analiza pośrednia nie spełnia wszystkich wymagań krytycznych stawianych takim porównaniom. Ponadto, brak jest jeszcze pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania abataceptu.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 8/2010	15 lutego 2010r.	RZS	Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

TPZ: Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009	14 grudnia 2009 r.	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zmiany zaproponowane w pismach Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (pismo znak MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 oraz MZ-PLE-460-9759-2/EM/09) polegające za zmianie warunków realizacji niektórych terapeutycznych programów zdrowotnych.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 25/2009	14 grudnia 2009 r.	RZS i MIZS	Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09).
Enbrel (etanercept) Humira (adalimumab), Remicade (infliksimab)	Uchwała nr 52/15/2008	16 października 2008 r.	RZS	Rada Konsultacyjna rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach I rzutu leczenia biologicznego RZS w TPZ prowadzonym przez NFZ z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego. Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNFα jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego RZS.
Orencia (abatacept)	Uchwała nr 31/09/2008	30 czerwca 2008 r.	RZS	Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych stosowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu RZS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi DMARD, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa. Stosowanie abataceptu u chorych z RZS nie zostało jeszcze dobrze przebadane. Leczenie abataceptem, który mógłby zastąpić stosowany obecnie rituksimab, mający podobny profil bezpieczeństwa i efektywność kliniczną, wiązałoby się z wyższymi kosztami.

Przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej były również inne produkty lecznicze niebiologiczne mające swoje zastosowanie w RZS. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Zestawienie dotychczasowych stanowisk/uchwał RK i rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do leków niebiologicznych stosowanych w RZS.

Świadczenie / produkt leczniczy	Nr Stanowiska / Rekomendacji	Data	Wskazanie	Rekomendacja
Movalis (meloxicam)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 44/13/2010	21 czerwca 2010 r.	RZS, choroba zwyrodnieniowa, ZSSK	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych meloxicamu (Movalis®) w ramach wykazu leków refundowanych. Rada uznała, że wnioskowany produkt leczniczy nie wnosi istotnych korzyści do terapii RZS, choroby zwyrodnieniowej oraz ZSSK, a wiąże się z istotnym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, przypisanych klasie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, oraz wysokimi, prognozowanymi kosztami refundacji. Wobec tego, Rada nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Movalis® ze środków publicznych.
Arava (leflunomid)	Stanowisko Nr 50/15/2009	3 sierpnia 2009 r.	II linia leczenia aktywnej postaci RZS	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leflunomidu (Arava) w ramach wykazu leków refundowanych .
Seractil (deksibuprofen)	Stanowisko nr 60/17/2008	17 listopada 2008 r.	RZS, choroba zwyrodnieniowa, bóle pochodzenia mięśniowo-szkieletowego	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie deksibuprofenu (Seractil®) w przedmiotowym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem dostosowania kosztów terapii deksibuprofenem do poziomu kosztów terapii buprofenem. Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna deksibuprofenu nie różni się od efektywności buprofenu racemicznego kiedy obydwa leki są stosowane w porównywalnych dawkach.
Arava (leflunomid)	Uchwała nr 26/08/2008	9 czerwca 2008 r.	RZS	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie leflunomidu na liście leków refundowanych , ponieważ leflunomid dostępny jest w programie lekowym, który umożliwia właściwą kontrolę jakości i prowadzenia pacjentów. Leflunomid powinien pozostać dostępny w ramach programu lekowego. Kontrola kwalifikowania pacjentów do leczenia leflunomidem jest niezbędna.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**ICD-10: M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)
M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (czynnik reumatoidalny RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W większości przypadków (55-65%) RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni, bez istotniejszych objawów. Rzadziej (ok. 10-15% chorych), choroba rozwija się nagle, w ciągu kilku dni. U pozostałych osób (15-20%) – w ciągu kilkunastu dni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym związane – poprawy jakości życia. Szacuje się że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Etiologia i patogenez

Przyczyny choroby nie są znane. Najprawdopodobniej istotne są czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne. Uznaje się, że do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T ego- lub endogennym antygenem u osób, które wykazują predyspozycje genetyczne. W ostatnim czasie sugeruje się związek aktywności limfocytów Th17 z rozwojem RZS. Występują one często w błonie maziowej osób chorych, nie stwierdza się ich raczej u osób zdrowych. Limfocyty Th17 silnie pobudzają makrofagi do wydzielania cytokin prozapalnych – m.in. kluczowych TNF-alfa, IL-1, IL-6. Dochodzi przy tym do zmniejszenia uwalniania cytokin przeciwzapalnych. TNF-alfa jest odpowiedzialny głównie za uwalnianie metaloproteinaz niszczących kości i chrząstki, zwiększanie przenikania do miejsc zmienionych chorobowo innych czynników prozapalnych, uwrażliwianie włókien bólowych na prostaglandyny, w wyniku czego dochodzi do wyzwolenia bólu. IL-1 oraz IL-6 odpowiedzialne są za reakcje ostrej fazy, ich wydzielanie pobudzane jest dodatkowo przez TNF-alfa. Ponadto, o związek z rozwojem RZS podejrzewa się limfocyty B, które produkują cytokiny prozapalne. Terapie eliminujące limfocyty B są często skuteczne w leczeniu RZS, co wspiera teorię ich udziału w procesie chorobowym.

Obraz kliniczny

Najczęściej do pierwszych charakterystycznych objawów RZS należą ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, zazwyczaj rąk i stóp (częściej pierwszymi zajętymi stawami są stawy rąk), w późniejszym czasie dochodzi do zajęcia procesem chorobowym dużych stawów, np. kolanowych i barkowych. Obserwuje się także sztywność poranną zwykle utrzymującą się ponad godzinę, co spowodowane jest gromadzeniem się płynu w tkankach w czasie snu. Stawy są bolesne podczas ucisku, obrzęknięte i nieznacznie ocieplone bez zaczerwienienia. Objawom tym towarzyszą ogólne rozbicie i zmęczenie, ból mięśni, sztywność stawów i ograniczoność ich ruchów, stan podgorączkowy, brak łaknienia, chudnięcie. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe) prowadzące z czasem do niepełnosprawności ruchowej o różnym nasileniu w zależności od przebiegu choroby. Oprócz zmian w obrębie stawów, stan chorego pogarszają zmiany zlokalizowane poza stawami. Należą do nich m.in.:

- guzki reumatoidalne – charakterystyczne małe niebolesne stwardnienia/zgrubienia podskórne, zlokalizowane głównie na przedramionach oraz w miejscach naturalnie narażonych na ucisk, mogą też występować w narządach wewnętrznych i niekorzystnie wpływać na ich funkcjonowanie (np. zwłóknienia, zrosty, zakażenia),
- zmiany w obrębie układu krążenia – zapalenie osierdzia, zmiany w mięśniu serca, zmiany zastawkowe, nadciśnienie płucne, miażdżyca, choroba zakrzepowo-zatorowa,
- zmiany w płucach – zapalenie opłucnej, włóknienie, zrosty,
- zmiany w narządzie wzroku w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena,
- zmiany w nerkach głównie w wyniku działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii,
- zapalenie naczyń,
- zmiany w układzie nerwowym – zespół cieśni nadgarstka, polineuropatie,
- powiększenie węzłów chłonnych,

- powiększenie śledziony.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie pacjentów z RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną. Za każdym razem terapia powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniej stosowane leczenie, a także możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są **leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD)**. Wyróżnia się:

- **klasyczne leki modyfikujące** (DMARD, cDMARD) wytwarzane technologiami syntetycznymi. Zalicza się tu: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota. Leczenie RZS powinno rozpoczynać się od zastosowania tych leków, zazwyczaj metotreksatu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innym cDMARD. Podawanie metotreksatu powinno być połączone z suplementacją kwasem foliowym.
- **biologiczne leki modyfikujące** (bDMARD) wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej. Zalicza się do nich: inhibitory TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab), inne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinra. Leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu i/lub nietolerancji terapii klasycznymi DMARD.

Ponadto pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy (Szczeklik 2010, Puszczewicz 2010).

Wytyczne European League Against Rheumatism (EULAR) z 2010 zalecają następujące postępowanie w leczeniu RZS:

1. Leczenie cDMARD należy rozpocząć jak najszybciej po zdiagnozowaniu RZS.
2. Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w jak najkrótszym czasie, a dopóki cel nie zostanie osiągnięty leczenie należy dostosowywać (intensyfikacja lub zmiana leczenia) poprzez częste i dokładne monitorowanie (co 1-3 miesiące).
3. U pacjentów z czynnym RZS metotreksat stanowi element I linii leczenia.
4. W przypadku przeciwwskazań do metotreksatu lub nietolerancji należy rozważyć kolejne cDMARD: leflunomid, sulfasalazynę lub sole złota.
5. U pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD, niezależnie od terapii glikokortykosteroidami, można stosować monoterapię cDMARD. Jednakże w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenia strukturalne) można zastosować terapię skojarzoną metotreksat+bDMARD.
6. Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy pierwszej terapii DMARD, w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak:
 - obecność autooprzeciwciał (przeciwko czynnikowi reumatoidalnemu i/lub przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, szczególnie przy ich wysokim poziomie);
 - duża aktywność choroby – określana wskaźnikami DAS, liczbą obrzękniętych stawów lub parametrami ostrej fazy (białko C-reaktywne, M.IN.);
 - wczesne wystąpienie nadżerek,pacjent powinien mieć możliwość otrzymania bDMARD, natomiast w przypadku braku czynników niekorzystnych zalecane jest zastosowanie innego cDMARD przez dalsze 3-6 miesięcy.
7. U pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na metotreksat i/lub inne cDMARD w połączeniu z glikokortykosteroidami lub bez, należy rozpocząć terapię bDMARD. Aktualną praktyką jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem.
8. **Pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF powinni otrzymać inny inhibitor TNF, abatacept, rytuksymab lub tocilizumab.**
9. W przypadkach opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do zastosowania leków biologicznych lub ww. cDMARD, można rozważyć monoterapię lub terapię skojarzoną z azatiopryną, cyklosporyną A (lub wyjątkowo cyklofosfamidem).
10. Intensywne strategie terapeutyczne należy rozważyć u każdego pacjenta, jednakże największe korzyści mogą odnieść pacjenci z negatywnymi czynnikami rokowniczymi.
11. Jeśli u pacjenta wystąpi stała remisja, po ograniczeniu glikokortykosteroidów można rozważyć także ograniczenie bDMARD (poprzez wydłużanie odstępów pomiędzy dawkami lub zmniejszanie dawek) szczególnie, gdy stosowane jest leczenie skojarzone z syntetycznym DMARD.
12. W przypadkach utrzymującej się długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki cDMARD, jednakże ze względu na brak dowodów potwierdzających tą strategię oraz dane wskazujące na zwiększoną częstotliwość zaostrzeń działanie to należy przeprowadzić z dużą ostrożnością i rygorystyczną oceną.

13. Przy dostosowywaniu leczenia, poza aktywnością choroby należy wziąć pod uwagę czynniki takie jak: pogorszenie zmian strukturalnych, choroby współwystępujące i bezpieczeństwo (Puszczewicz 2010, EULAR 2010).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: <ul style="list-style-type: none"> RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273 RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, EAN 5909990678259 RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 20 ml, EAN 5909990678266
Substancja czynna	Tocilizumab
Droga podania	Dożylna (wlew)
Mechanizm działania	<p>Grupa farmaceutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07</p> <p>Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych (<i>ChPL RoActemra</i>).</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL RoActemra, www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h492.htm)

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	<p>1. 16.01.2009 we wskazaniu: Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany 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 (ang. TNF). Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>2. 04.08.2010 dodatkowo we wskazaniu dodano: Wykazano, że produkt RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.</p>
Wnioskowane wskazanie	<p>[REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>Zgodnie z ChPL: Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany 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 (ang. TNF). Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>Wykazano, że produkt RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.</p>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie.</p> <p>Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.</p> <p>W badaniach klinicznych nie oceniano dawek powyżej 1,2 g.</p> <p>W przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych modyfikacja postępowania zgodnie z ChPL.</p>

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Od 1 sierpnia 2011: produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.
Przeciwwskazania	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - czynne, ciężkie zakażenie
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym)

Cena zbytu netto	[REDACTED]	Cena zbytu brutto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]		
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie w szpitalu		
Grupa limitowa	[REDACTED]		
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]		

--	--

[Redacted text block]

[Redacted text line]

Nazwa programu	
Kryteria włączenia do programu	
Kryteria wyłączenia z programu	
Dawkowanie i sposób podawania	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane

Poniżej przedstawiono rekomendacje na temat interwencji stosowanych w leczeniu RZS zgodnie z **polskimi zaleceniami Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczącymi diagnostyki i leczenia chorób reumatycznych**. Zalecenia zostały opracowane na podstawie rekomendacji **Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego** (*American College of Rheumatology – ACR*) i **Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi** (*European League Against Rheumatism – EULAR*):

1. Leczenie cDMARD należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo małej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka pacjentów.
2. Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji u każdego pacjenta, choć alternatywę może stanowić mała aktywność choroby, zwłaszcza u pacjentów z długotrwałym RZS. Leczenie powinno być intensyfikowane lub zmieniane na podstawie ścisłej kontroli aktywności choroby, podczas częstych wizyt kontrolnych.
3. Metotreksat w dawce 20–30 mg, zależnej od skuteczności i tolerancji, powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS. Metotreksat jest uważany za lek podstawowy w leczeniu RZS, zarówno ze względu na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do zwiększania skuteczności biologicznych DMARD stosowanych w leczeniu skojarzonym, a także z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie.
4. Jeżeli wystąpią przeciwwskazania do stosowania MTX, jego nieskuteczność lub nietolerancja, jako DMARD pierwszego wyboru należy rozważyć leflunomid, sulfasalazynę (SSZ) lub sole złota w postaci wstrzyknięć domięśniowych. Leki przeciwmalaryczne mogą mieć pewną wartość u pacjentów z bardzo niewielkim nasileniem choroby, jak również u osób, u których występują przeciwwskazania do stosowania innych DMARD.
5. U chorych dotychczas nieleczonych DMARD, niezależnie od stosowania GKS, można preferować monoterapię cDMARD, a nie terapię skojarzoną tymi lekami.
6. Glikokortykosteroidy dodane w małej lub średniej dawce do monoterapii cDMARD (albo do terapii skojarzonej cDMARD) przynoszą korzystne efekty modyfikujące chorobę. Zaobserwowano skuteczność dodania GKS w dawkach < 10 mg/dobę do DMARD. Alternatywnie można rozważyć większe dawki GKS w krótkich odstępach czasu. Stosując GKS, należy rozważyć ich liczne działania niepożądane.
7. Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego DMARD, a u pacjenta występują czynniki złej prognozy (wysokie miana autooprzeciwciał RF i/lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), należy rozważyć dodanie biologicznego DMARD, jeśli te czynniki nie występują – zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego DMARD na inny lek z tej grupy. Można zastosować w skojarzeniu 2 (lub więcej) syntetyczne DMARD.
8. U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi DMARD w połączeniu z GKS albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym DMARD. Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor – TNF) powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym cDMARD, jeśli MTX jest przeciwwskazany. **Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii.**
9. **Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub abatacept, lub rytuksymab, lub tocilizumab.** W przypadku opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych albo uprzednio wymienionych syntetycznych DMARD można rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamidu) w monoterapii bądź w skojarzeniu z niektórymi wyżej wymienionymi lekami. Należy jednak pamiętać o ich toksyczności.
11. Intensywne leczenie farmakologiczne należy rozważyć u każdego chorego, a szczególnie u chorych, u których występują czynniki złej prognozy.
12. W wyborze terapii powinno się brać pod uwagę nie tylko aktywność choroby, ale także takie czynniki, jak progresja zmian strukturalnych, choroby towarzyszące i bezpieczeństwo leczenia (*Rek Pol 2012*).



Interwencje stosowane



W tabeli poniżej zaprezentowano interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu agresywnej postaci RZS w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Eksperci kliniczni					
<p>[Redacted]</p>	<p>Obecnie w Polsce stosowane są następujące technologie medyczne podlegające refundacji:</p> <p>Adalimumab: 24% chorych leczonych biologicznie</p> <p>Etanercept: 46% chorych leczonych biologicznie</p> <p>Infl ksymbab: 10% chorych leczonych biologicznie</p> <p>Rytuksymbab: 20% chorych leczonych biologicznie</p> <p>(aktualny stan wg. Konsultanta Krajowego)</p>	<p>Wnioskowana technologia medyczna, po objęciu refundacją, może częściowo zastąpić inną terapię, zarówno u chorych, u których stosowano już lek z grupy inhibitorów TNF jak i w przypadku chorych z dużą aktywnością choroby ze znacznie zwiększonym stężeniem CRP opornych na podawane tradycyjne leki modyfikujące oraz u chorych, u których nie można jednocześnie podawać metotreksatu.</p>	<p>Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących negocjacji cenowych, a także na znajomość wyłącznie ceny rynkowej wnioskowanej technologii, nie jestem w stanie udzielić kompletnej odpowiedzi na zadane pytanie.</p>	<p>Skuteczność tocilizumabu można odnieść do grupy inh bitorów TNF alfa, które w metaanalizach mają zbliżoną do siebie skuteczność.</p> <p>Na podstawie wyników badania ADACTA można wnioskować o wyższej skuteczności tocilizumabu wobec adalimumabu w monoterapii (bez leczenia skojarzonego z metotreksatem).</p>	<p>Ekspert powołuje się na wytyczne i publikacje</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Etanerceptem leczonych jest 1350 chorych, adalimumabem 600, infliksymbabem 300, rytuksymbabem 805 chorych. Łącznie jest to około 3% chorych na RZS.</p>	<p>Leczenie innymi lekami anty TNF alfa tj. etanerceptem, adalimumabem, infliksymbabem oraz rytuksymbabem. Lek może być stosowany jedynie zamiast nich, nie może być z nimi łączony.</p>	<p>Najtańszą technologią jest leczenie metotreksatem doustnym o rocznym koszcie leczenia jednego chorego około 150 zł. Roczny koszt leczenia metotreksatem podskórnym to koszt około 3 600 zł. Koszt leczenia leflunomidem to około 1000 zł. Spośród leków anty TNF najtańszy był Enbrel o oficjalnym koszcie rocznym 50 000 tys zł pomniejszonym o upusty, które w chwili obecnej są utajnione. Koszt roczny rytuksymbabu to około 45 tys. złotych, pomniejszony o upusty obecnie utajnione.</p>	<p>Najskuteczniejszą technologią jest leczenie metotreksatem podskórnym. Leki biologiczne stosowane są jako jego uzupełnienie w przypadku niepełnej skuteczności. Uważa się, że wszystkie mają podobną skuteczność i działania niepożądane. Z uzasadnień prezentowanych przez NICE wydaje się, że najbardziej korzystne dla chorego jest leczenie etanerceptem.</p>	<p>W pierwszej linii leczenia powinien być stosowany metotreksat doustnie, niekiedy podskórnie. W drugiej linii leczenia należy dodać lub zastąpić metotreksat leflunomidem, sulfasalazyną lub solami złota. W trzeciej linii, w przypadku nieskuteczności poprzednich należy dodać lek anty-TNF alfa.</p>

Agresywny RZS

	<p>RZS: grupa inh bitorów TNF alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - etanercept (ok. 1000 chorych) - adalimumab (ok. 600 chorych) - infliksymab (ok. 100 chorych) <p>Inny mechanizm działania: rytuksymab (wyłącznie 2 linia leczenia) – ok. 500 chorych</p> <p>Szacunki na podstawie dostępnych danych z rejestru NFZ.</p>	<p>Stosowanie tocilizumabu zmniejszy liczbę chorych leczonych inh bitorami TNF alfa i rytuksymabem.</p>	<p>Nieznane są wynegocjowane ceny leków biologicznych.</p>	<p>Skuteczność tocilizumabu można odnieść do grupy inh bitorów TNF alfa, które w metaanalizach mają zbliżoną do siebie skuteczność. Jedynie badanie ADOCTA pozwala na wyciągnięcie wniosków o wyższej skuteczności tocilizumabu wobec adalimumabu w monoterapii (bez leczenia skojarzonego z metotreksatem).</p>	<p>Wytyczne EULAR, NICE, wytyczne opublikowane w Reumatologii Polskiej autorstwa członków Zespołu Koordynującego ds. leczenia biologicznego – rekomendują do stosowania w leczeniu agresywnego RZS (lub o złych czynnikach prognostycznych) grupę inhibitorów TNF alfa (etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab) abatacept, tocilizumab, rytuksymab.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - adalimumab sc 40 mg co 2 tyg. +/- MTX (8%)/(22,4)* - etanercept sc 50 mg 1 x w tygodniu +/- MTX (38%)/(57,3%) - infliksymab iv 0,3 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6 i co 8 tyg. + MTX (34%)/(9,9%)* - rytuksymab iv 2 wlewy po 1000 mg co 14 dni + MTX (?)/(10,4%)* <p>Odsetek pacjentów leczonych daną terapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na podst. Orlewska E, Ancuta I, Anic B et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European countries. Med Sci Monit 2011; 17 (4): SR1-13 - *na podst. danych Ośrodka Terapii Biologicznej Instytutu Reumatologii 	<p>Terapia TCZ stanowi kolejny etap leczenia w przypadkach nieskuteczności leczenia konwencjonalnego DMARDs, inhibitorami TNF-alfa, rytuksymabem; nie zastąpi stosowanych terapii, ale poszerzy możliwości terapeutyczne skomplikowanych przypadków.</p>	<p>Leczenie skojarzone etanerceptem i metotreksatem.</p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych na RZS z nieskutecznością lub nietolerancją DMARDs (u których inh bitor TNF-alfa ani inne leczenie biologiczne nie było stosowane) TCZ ma porównywalną skuteczność kliniczną do inhibitorów TNF-alfa i mógłby być jego alternatywą. - u chorych na RZS z nieskutecznością/nietolerancją inhibitorów TNF-alfa (ale u których rytuksymab nie był stosowany) TCZ ma porównywalną skuteczność kliniczną do rytuksymabu ale stanowi terapię droższą. Dlatego TCZ jest uzasadniony w przypadkach, gdy rytuksymab jest przeciwwskazany lub nietolerowany/nieskuteczny. <p><i>Ekspert powołuje się na piśmiennictwo</i></p>	<p>Według dostępnej literatury skuteczność TCZ i inh bitorów TNF-alfa i rytuksymabu jest porównywalna.</p> <p><i>Ekspert powołuje się na piśmiennictwo</i></p>	<p>Leczenie RZS o przebiegu agresywnym I fazy: DMARDs + inhibitor TNF-alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> - adalimumab sc. 40mg co 2 tyg. +/- MTX - etanercept sc 50 mg 1 x w tygodniu +/- MTX - infliksymab iv 0,3 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6 i co 8 tyg. + MTX <p>Leczenie II fazy: niepowodzenie leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowanie drugiego inhibitora TNF-alfa + MTX lub - abataceptu 1v 10mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2 i co 4 tyg. + MTX lub - rytuksymab iv 2 wlewy po 1000 mg co 14 dni + MTX lub - TCZ iv 8 mg/kg m.c. co 4 tyg. + MTX <p><i>Ekspert powołuje się na piśmiennictwo</i></p>

	<p>Inhibitory TNF-alfa: Infliximab, Etanercept, Adalimumab oraz Rituximab – bloker limfocytów B.</p>	<p>Zastosowanie Tocilizumabu zmniejszy ilość terapii inhibitorami TNF-alfa, minimalnie terapii z zastosowaniem Rituximabu.</p>	<p>Terapie biologiczne inhibitorami TNF-alfa są technologiami o podobnych kosztach, różniących się dotychczas wysokością wynegocjowanej ceny w poszczególnych latach.</p>	<p>Tocilizumab wykazuje się nieco większą skutecznością niż inhibitory TNF-alfa (ale porównywalną), chociaż badanie head-to-head wykazało znacznie większą skuteczność w porównaniu do jednego z inhibitorów TNF-alfa tj. Adalimumabu (badanie ADACTA).</p>	<p>1/. Wytyczne EULAR 2./ Wytyczne NICE 3./ P. Głuszko et al. Reumatologia 2012; 50, 2: 83-90. <i>Ekspert powołuje się na powyższe piśmiennictwo</i></p>
<p>Stowarzyszenie pacjentów</p>					
	<p>Ocenia się, że leczenie biologiczne powinno stosować się u 10–30% chorych na RZS (Postępowanie z chorym na reumatoidalne zapalenie stawów w codziennej praktyce specjalisty reumatologa – wyniki ogólnopolskiego badania ankietowego, Witold Tlustochowicz, Anna Filipowicz-Sosnowska, Eugeniusz J. Kucharz, Włodzimierz Maśliński, Piotr Wiland, Reumatologia 2008; 46, 6: 330-339).</p> <p>W pozostałej grupie chorych skuteczne jest leczenie tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (głównie metotreksat).</p>	<p>Częściowo metotreksat, częściowo leki biologiczne: anty TNF-alfa, częściowo rytuksymab.</p>	<p>Metotreksat w tabletkach.</p>	<p>Metotreksat – jednak leczenie to nie jest skuteczne w wszystkich chorych ze zdiagnozowanym RZS, część chorych nie może stosować tego leczenia z powodu nietolerancji leku.</p>	<p><i>Ekspert powołuje się na rekomendacje EULAR</i></p>

Możliwość zastosowania danej terapii w leczeniu RZS należy rozważać w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Jak wskazano powyżej, aktualnie w Polsce, w zakresie leczenia pacjentów chorych na agresywną postać RZS, obowiązują zapisy Programu Lekowego (dawniej, przed 1 lipca 2012 roku – Terapeutycznego Programu Zdrowotnego) ‘Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (RZS) i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów (MIZS) o Przebiegu Agresywnym’.

W ramach w/w PL, w leczeniu agresywnej postaci RZS refundowane są następujące substancje lecznicze o charakterze biologicznym:

- I TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab,
- przeciwciało monoklonalne anty CD20 – rytuksymab,
- metotreksat podskórny.

Substancje te refundowane są w 100%, w związku z czym pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z ich stosowaniem. Program wskazuje, że adalimumab, etanercept oraz infliksymab mogą być terapią I linii, w linii II może być zastosowany jeden z nich lub rytuksymab, natomiast w linii III – tylko rytuksymab. W ramach programu dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u jednego pacjenta. Metotreksat podskórny podawany jest równocześnie z wybranym dla pacjenta lekiem biologicznym, gdy brak jest ku temu przeciwwskazań.

W odniesieniu do innych leków stosowanych w leczeniu agresywnej postaci RZS, wskazanych w opisie problemu zdrowotnego jako cDMRD, ze względu na fakt, że nie stanowią one interwencji alternatywnych wobec rozważanego tocilizumabu, nie będą szerzej omawiane w niniejszej analizie. Część z nich znajduje się w obecnie obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela poniżej przedstawia przegląd leków biologicznych obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu agresywnej postaci RZS.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce – leków biologicznych – w leczeniu RZS o przebiegu agresywnym zgodnie z Zarządzeniem Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r.

Substancja czynna	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa 2012 jednostki leku [pkt.] [1 pkt=1 PLN]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
Adalimumab	inj.	1	mg	1	5909990005055	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg
Etanercept	inj.	1	mg	1	5909990612161	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 25 mg/ml
Infliximab	inj.	1	mg	1	5909990900114	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g
Rituximab	inj.	1	mg	1	5909990418817	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg
					5909990418824	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg



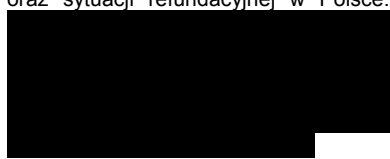





3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla TCZ w Analizie Problemu Decyzyjnego wnioskodawca wskazał

Zestawienie wybranych komparatorów w poszczególnych liniach leczenia, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów dla TCZ wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

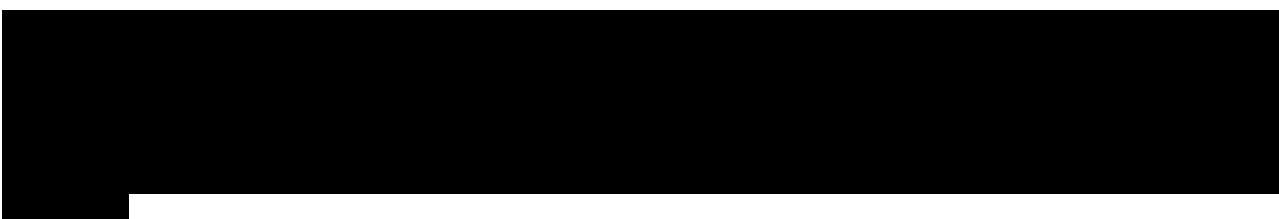
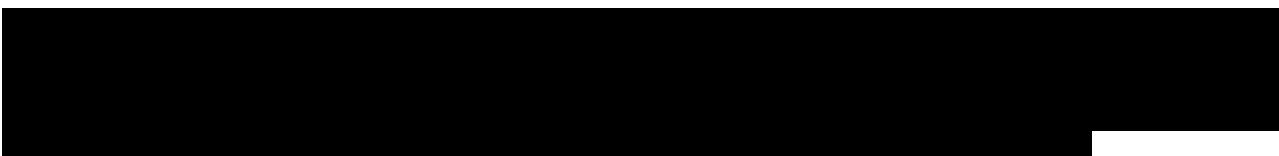
Komparator w AW	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
-----------------	---------------------------	------------------------

		<p>Wybór zasadny w odniesieniu do I i II linii leczenia biologicznego – na podstawie wytycznych, opinii ekspertów oraz sytuacji refundacyjnej w Polsce.</p>   
		 <p>Jednocześnie postępowanie nieodpowiadające praktyce klinicznej – w przypadku braku skuteczności i/lub nietolerancji terapii, pacjent otrzymuje inną.</p>



3.2. Opublikowane opracowania wtórne

Wnioskodawca odnalazł 12 przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz dotyczących stosowania TCZ w porównaniu do wskazanych komparatorów. Ich autorzy wskazują przede wszystkim na brak badań bezpośrednio porównujących poszczególne leki biologiczne (tzw. badań *head-to-head*). Ponadto, wnioskodawca wyszukał 61 opracowań wtórnych dla wskazanych komparatorów, przy czym część publikacji pokrywa się z tymi dla TCZ.



Pełna charakterystyka opracowań wtórnych znajduje się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy.

W toku prac nad raportem, analitycy AOTM dodatkowo zidentyfikowali raport Europejskiej Agencji Leków European Assessment Report for RoActemra (procedura EMEA/H/C/000955) będący oceną wszystkich danych, w tym badań klinicznych, w ramach rejestracji leku w procedurze centralnej. Raport ten zawiera

bardzo szeroką charakterystykę substancji i w kolejnych częściach AWA będą się znajdowały do niego odniesienia. Za jego wiarygodnością przemawia fakt, że jest to dokument opracowany niezależnie, a więc bez wsparcia ze strony przemysłu farmaceutycznego (*EPAR RoActemra*).

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszej kolejności wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie opublikowanych opracowań wtórnych, przy czym najpierw pod kątem porównań tocilizumabu w innymi lekami biologicznymi, a później – wobec braku badań typu *head-to-head* ze wskazanymi komparatorami – pod kątem porównań tocilizumabu z placebo lub cDMARD. W następnej kolejności wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań pierwotnych dla wnioskowanej technologii oraz przeszukiwania pod kątem opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dla komparatorów porównywanych do placebo lub cDMARD [REDACTED]

Wyszukiwanie dla tocilizumabu

W toku oceny zastosowanej przez wnioskodawcę strategii wyszukiwania opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dla tocilizumabu stwierdzono, że analiza przedstawia dokładny opis zastosowanych metod – wymienia przeszukane medyczne bazy danych [REDACTED]

Ogólnie, strategię wyszukiwania opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla TCZ można uznać za prawidłową oraz aktualną. [REDACTED]

Wyszukiwanie dla komparatorów

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych dla TCZ do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	Precyzyjne wskazanie punktów końcowych mogło prowadzić do wykluczenia badań, w których oceniane były inne parametry, np. mTTS lub inne zdarzenia niepożądane niż te wymienione w kryteriach włączenia. Ostatecznie jednak, wnioskodawca zidentyfikował te same badanie, jakie opisane zostały w opracowaniach wtórnych, m.in. w EPAR RoActemra
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	Wskazanie na badania kliniczne jako kryterium włączenia wskazuje, że wnioskodawca nie rozważał możliwości włączenia do analizy badań obserwacyjnych

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych dla [REDACTED] do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	Precyzyjne wskazanie punktów końcowych mogło prowadzić do wykluczenia badań, w których oceniane były inne parametry, np. mTTS lub inne zdarzenia niepożądane niż te wymienione w kryteriach włączenia
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	Wskazanie na badania kliniczne jako kryterium włączenia wskazuje, że wnioskodawca nie rozważał możliwości włączenia do analizy badań obserwacyjnych

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy – TCZ w leczeniu agresywnej postaci RZS

Zgodnie z obecnie obowiązującym Programem Lekowym dla ADA, ETA, INF oraz RTX, a także proponowanym dla TCZ, do leczenia biologicznego pierwszoliniowego mogą być kwalifikowani pacjenci po niepowodzeniu **co najmniej dwóch cDMARD, w tym MTX.**

- **TCZ w I linii leczenia biologicznego** ([REDACTED], Nishimoto 2004, CHARISMA, TOWARD, OPTION, SATORI, LITHE, ROSE) – analizowani byli pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie bądź z nietolerancją na leki z grupy cDMARD, oraz
- **TCZ w II albo dalszych liniach leczenia biologicznego** (badanie RADIATE) – analizowani byli pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie lub z nietolerancją na leki z grupy i-TNF α .

Kolejny podział odnalezionych badań dotyczył stosowania TCZ:

- **w monoterapii** w porównaniu z:
 - [REDACTED],
 - placebo – badanie Nishimoto 2004,
 - metotreksatem – badanie CHARISMA i badanie SATORI,
- **w skojarzeniu z metotreksatem bądź innymi cDMARD** (niewielki odsetek) w porównaniu z metotreksatem – w I linii leczenia biologicznego: badania CHARISMA, LITHE, OPTION, ROSE, TOWARD oraz w II i dalszych liniach leczenia biologicznego: badanie RADIATE.

Spośród wskazanych powyżej, **badaniami rejestracyjnymi w ramach procedury centralnej były badania OPTION, LITHE, TOWARD oraz RADIATE** (oraz dodatkowo badanie AMBITION wykluczone z analizy przez wnioskodawcę ze względu na fakt uwzględnienia w nim pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie było nieskuteczne).

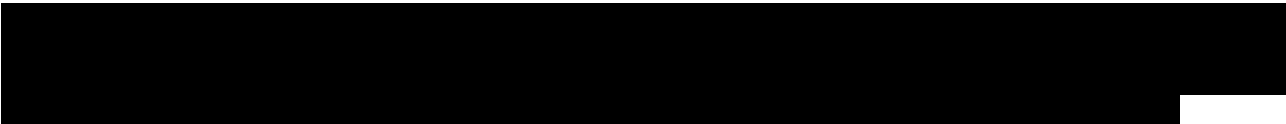
Spośród w/w badań, dwa były prowadzone na populacjach azjatyckich – SATORI oraz Nishimoto 2004 (oba badania toczyły się na terenie Japonii). W związku z tym do wyników ich dotyczących należy podchodzić z pewną ostrożnością. Ponadto, na uwagę zwraca fakt, że w badaniu SATORI pacjentom podawano mniejsze dawki MTX niż w badaniach prowadzonych m.in. w Europie ze względu na ograniczenia rejestracyjne (maksymalna dawka MTX w Japonii wynosi 8 mg/tydzień), co mogło mieć wpływ na wyniki terapii skojarzonej TCZ lub PLC z tym lekiem.

Zalecana w ChPL dawka TCZ wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie, i dla takiej dawki przeprowadzona została analiza skuteczności klinicznej. W analizie skuteczności wykluczono podgrupy chorych przyjmujących lek w dawce 2 albo 4 mg/kg w badaniach Nishimoto 2004, CHARISMA, OPTION, LITHE oraz RADIATE.

Ogólnie, włączone badania najczęściej jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniały odsetek osób uzyskujących ACR20 we wskazanym okresie obserwacji. Obserwacja ta miała różną długość – od 12 to 52 tygodni, najczęściej 24. Wyniki dla pierwszorzędowych i innych punktów końcowych podawane były najczęściej po 12, 16, 24 i 52 tygodniach, w zależności od długości trwania badania.

W syntezie ilościowej efektywności pominięto badanie SAMURAI z uwagi na jego przeprowadzenie bez klasycznej metody podwójnego zaślepienia i dużą liczbę chorych, która mogła wpłynąć na wyniki analizy (wyniki badania były pozytywne dla leku, więc jest to podejście konserwatywne). Badanie SAMURAI wykorzystano natomiast w analizie bezpieczeństwa.

W tabeli poniżej przedstawiona jest charakterystyka badań pierwotnych oceniających skuteczność kliniczną TCZ włączonych do analizy klinicznej, natomiast tabela 14 przedstawia opisy skal/kryteriów zastosowanych w badaniach do oceny punktów końcowych.



W odniesieniu do badania RADIATE, gdzie badano zastosowanie TCZ w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego, należy zwrócić uwagę, że podczas gdy w ramach obecnie obowiązującego Programu Lekowego dla ADA, ETA, INF oraz RTX dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF α u jednego pacjenta, a RTX może być zastosowany w drugiej linii leczenia oraz stanowi jedyne leczenie trzecioliniowe, dla TCZ przewiduje się w ramach proponowanego PL stosowanie w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia RZS, przy czym w rzeczywistości w Polsce możliwe jest stosowanie go w I i II linii, a w III, jeśli w II nie był stosowany RTX. Nie ma możliwości stosowania TCZ w IV i kolejnych liniach leczenia biologicznego (patrz pkt 2.5.3.).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności klinicznej TCZ w leczeniu RZS.

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
TCZ w I linii leczenia biologicznego				
<p>Nishimoto 2004</p> <p>Źródło finansowania: Chugai Pharmaceutical</p>	<p>Wieloośrodkowo we RCT podójnynie zaślepione</p>	<p>Zrandomizowanych: - N= 110 TCZ: 8 mg/kg co 4 tyg. przez 3 miesiące, n=55 4 mg/kg co 4 tyg. przez 3 miesiące, n=55 - N=54 PLC</p> <p>Analiza ITT</p> <p>Z analizy wyłączono 1 pacjenta z grupy PLC z powodu złamania protokołu oraz 1 pacjenta z grupy TCZ w dawce 4 mg/kg z powodu niespełniania kryteriów włączenia do badania.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg.</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej dwie dawki TCZ/PLC w trakcie 12 tyg. badania mogli wziąć udział w przedłużonej fazie,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Chorzy powyżej 20 roku życia z RZS rozpoznany wg kryteriów ACR; 2) Aktywne RZS od 6 miesięcy; 3) Wydolność czynnościowa I-III wg kryteriów Steinbrockera; 4) Brak skuteczności leczenia min. 1 lekiem z grupy LMPH lub lekiem immunosupresyjnym; 5) Minimum 6 bolesnych stawów; 6) Minimum 6 obrzękniętych stawów; 7) OB≥30 mm/h; CRP>1,0 mg/dl; WBC>3,5X10⁹/l; PLT>100 tys./mm³ 8) Negatywny wynik testu ciążyowego u pacjentek w okresie rozrodczym <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stosowanie DMARD, leków immunosupresyjnych, parenteralne lub dostawowe podawanie kortykosteroidów, plazmafereza lub leczenie chirurgiczne w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania; stosowanie prednizonu (maks. 10 mg/d) oraz NLPZ było dopuszczalne pod warunkiem niezwiększania dawki; 2) Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie 3) Istotne klinicznie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, układu oddechowego, endokrynologicznego, choroby serca, krwi, nerek, wątroby, zaburzenia neurologiczne 	<p>Pierwszorzędowy: - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</p> <p>Drugorzędowy: - Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70 - Zmiana aktywności choroby w skali DAS28 - Bezpieczeństwo leczenia</p>

		<p>podczas której TCZ podawano wszystkim włączonym, bez zaślepienia próby przez okres do 5 lat – badanie STREAM.</p>	<p>4) Aktywne infekcje wymagające leczenia <u>Populacja włączona (podano dla TCZ 8mg/kg):</u> - wiek - mediana (zakres): TCZ – 56,0 (25 – 74) lat, PLC – 53,0 (31 – 73) lat - czas trwania choroby - mediana (zakres): TCZ - 8,3 (1,3-45,7), PLC - 8,4 (0,7-52,7) - liczba stosowanych wcześniej DMARD, nieskutecznych - mediana (zakres): TCZ - 5 (1-11), PLC - 5 (1-10) - liczba bolesnych stawów - średnia ± SD: TCZ - 17,8 ± 9,8, PLC - 18,2 ± 8,4 - liczba obrzękniętych stawów - średnia ± SD: TCZ - 13,6 ± 6,9, PLC - 14,1 ± 6,1 - Japończycy</p>	
<p>CHARISMA <u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe RTC podójnie zaślepienie</p>	<p>Zrandomizowanych: - N=159 TCZ+PLC: 8 mg/kg co 4 tyg. n=52 4 mg/kg co 4 tyg. n=54 2 mg/kg co 4 tyg. n=53 - N=151 TCZ+MTX: 8 mg/kg co 4 tyg. n=50 4 mg/kg co 4 tyg. n=49 2 mg/kg co 4 tyg. n=52 - N=49 MTX+PLC</p> <p>MTX podawano w dawkach od 10 do 25 mg (dawka ustalona i niezmienniana przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem i w jego trakcie).</p> <p>Analiza ITT</p> <p>Badanie przerwało z powodu braku skuteczności: - N=13 TCZ dla wszystkich dawek (8,18%), w tym dla TCZ 8 mg/kg: 2 (3,85%) - N=3 TCZ + MTX dla wszystkich dawek (2%), w tym dla TCZ 8 mg/kg: 1 (1,92%) - N=6 dla MTX+PLC(12,24%)</p> <p>Dodatkowo z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności potencjalnie związanej z lekiem z badania wycofano: 15 chorych w grupie TCZ w monoterapii, 15 chorych w grupie TCZ+MTX oraz 4 grupie MTX+PLC. Z powodu wycofania zgody, naruszenia protokołu badania lub wystąpienia choroby współistniejącej z obserwacji wykluczono: 8 chorych w grupie TCZ w monoterapii, 6 chorych w grupie TCZ+MTX i 2 chorych w grupie MTX+PLC.</p> <p>Badanie w 16 tyg. ukończyło: - N=128 TCZ+PLC:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) dorośli pacjenci z RZS, z czasem trwania choroby min. 6 miesięcy, w aktywnej fazie choroby; 2) nieskuteczność leczenia MTX w dawce 10-25 mg/tydz. przez min. 6 miesięcy; 3) TCJ ≥6 i SJC ≥6 (spośród ocenianych 28) 4) OB ≥30 mm/godz. 5) CRP >1,0 mg/l; <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Leukopenia (WBC<4,0x10⁹/l; bezwzględna wartość neutrofilii <2,0x10⁹/l); 2) Trombocytopenia (PLT<150 000/mm³); 3) Uszkodzenie wątroby (AlAT, AspAT > 1,5 x ggn); 4) Niewydolność nerek (kreatynina > 1,5 x ggn); 5) Stosowanie DMARDs innych niż MTX w czasie ostatnich 4 tyg.; 6) Stosowanie inhibitorów TNF w ciągu ostatnich 12 tyg.; 7) Stosowanie leflunomidu w czasie ostatnich 6 miesięcy</p> <p><u>Populacja włączona (podano dla TCZ 8mg/kg):</u> - wiek - mediana (zakres): TCZ – 50,1lat, TCZ+MTX - 50,1 lat, MTX+PLC – 50,9 lat - czas trwania choroby – miesiące*: TCZ - 9,21, TCZ+MTX - 10,62, MTX+PLC - 11,24 - czas trwania terapii MTX - średnia ± SD (miesiące): TCZ - 40,0 ± 30,5, TCZ+MTX - 40,4 ± 32,7, MTX+PLC - 33,3 ± 27,8 - liczba bolesnych stawów: TCZ - 15, TCZ+MTX – 15, MTX+PLC - 16 - liczba obrzękniętych stawów: TCZ - 12, TCZ+MTX – 11, MTX+PLC - 12</p> <p>* - publikacja podaje czas trwania choroby w miesiącach i wynik oscyluje w pobliżu 10 (m-cy), natomiast MTX stosowano od ok. 33 do 40 m-cy, wobec czego wskazanie czasu trwania choroby w miesiącach jest prawdopodobnie błędem</p>	<p>Pierwszorzędowe: - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryterium ACR20 w 16 tyg.</p> <p>Drugorzędowe w 16 tyg: - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70; - zmiana aktywności choroby w skali DAS28; - ocena stanu niesprawności w skali HAQ; - zmiana liczby bolesnych stawów; - zmiana liczby obrzękniętych stawów; - zmiana stężenia OB i CRP; - profil bezpieczeństwa w 20 tyg. leczenia</p>

		<p>8 mg/kg co 4 tyg. n=44 (84,62%) 4 mg/kg co 4 tyg. n=43 (79,62) 2 mg/kg co 4 tyg. n=41 (77,35%) - N=151 TCZ+MTX:</p> <p>8 mg/kg co 4 tyg. n=43 (86%) 4 mg/kg co 4 tyg. n=42 (85,71%) 2 mg/kg co 4 tyg. n=46 (88,46%) - N=40 MTX+PLC: (81,63%)</p> <p>Okres obserwacji: 16 tyg. (skuteczność), 20 tyg. (bezpieczeństwo)</p> <p>Jeżeli pacjenci wymagali dodatkowego leczenia NSAID i/lub GKS doustnie dawka musiała być ustalona na stałym poziomie co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.</p>		
<p>SATORI</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe RCT podwójnie zaślepienie</p> <p>Badania typu <i>superiority</i> zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 20% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%; test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p> <p>Pacjentom, którzy min. 3 dawki TCZ/PLC, oferowano wejście do wydłużonej fazy badania</p>	<p>Zrandomizowanych:</p> <p>- N=61 TCZ 8 mg/kg co 4 tyg. + PLC (ITT) - N=66 MTX 8 mg/tydzień + PLC (ITT)</p> <p>Badanie przerwało z powodu braku skuteczności:</p> <p>- N=1 TCZ (1,64%) - N=20 MTX (30,3%)</p> <p>Dodatkowo w grupie MTX: 2 pacjentów nie otrzymało leczenia mimo randomizacji, 4 pacjentów przerwało badanie z powodu braku współpracy, po 3 wycofano z powodu AEs i na własną prośbę, 1 naruszył protokół badania. W grupie TCZ: po 2 pacjentów wycofano z powodu złej współpracy, działań niepożądanych i naruszenia protokołu badania.</p> <p>Badanie w 24 tyg. ukończyło:</p> <p>- N=54 TCZ (88,5%) - N=33 MTX (50,0%)</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Stosowanie doustnych GKS (w stałej dawce równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu przez 2 tyg. przed badaniem i w okresie badania), dostawowe iniekcje GKS i hialuronianów (jedenrazowo tylko jeden staw mógł być leczony), NSAID i zamiana na inny NSAID było dozwolone. Przyjmowanie pozajelitowych GKS, stosowanie DMARD innych niż MTX,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chorzy z RZS w wieku 20-75 lat, powyżej 6 mies. trwania choroby, z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie MTX przez min. 8 tyg. w dawce 8 mg/tydz.; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR z 1987 r.; 3) aktywna postać choroby pomimo stosowania MTX zdefiniowana jako TCJ ≥ 6 i SJC ≥ 6 oraz OB ≥ 30 mm/godz. lub CRP > 10 mg/l; 4) GKS doustne (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) w stałej dawce przez ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania; 5) WBC $> 3,5 \times 10^9/l$, liczba limfocytów $> 0,5 \times 10^9/l$, PLT co najmniej na dolnej granicy normy laboratoryjnej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wcześniejsza terapia lekami i-TNF lub leflunomidem w ciągu 12 tyg. przed badaniem; 2) stosowanie DMARDs innych niż MTX w ciągu 2 tygodni przed badaniem; 3) AspAT, AlAT lub stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5$ x ggn; 4) działania niepożądane na skutek stosowania MTX w wywiadzie; 5) włóknienie płuc lub aktywna choroba płuc; 6) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; 7) płyn w jamie opłucnowej, wodobrzusze, zakażenie wirusem ospy wietrznej/półpaśca; 8) nadużywanie alkoholu; 9) ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie; 10) istotne klinicznie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego, endokrynnego, choroby serca, krwi, nerek, wątroby, zaburzenia neurologiczne, 11) aktywne infekcje wymagające leczenia w okresie ostatnich 4 tygodni 12) IV klasa czynnościowa wg kryteriów Steinbrockera <p><u>Populacja włączona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek - mediana (zakres): TCZ – 52,6 \pm 10,6 lat, MTX – 50,8 \pm 12,2 lat - czas trwania choroby: TCZ - 8,5 \pm 8,4 lat, MTX - 8,7 \pm 7,1 lat - liczba nieskutecznych cDMARD - średnia (zakres): TCZ - 3,3 (1–8), MTX - 3,6 (1–8) - liczba bolesnych stawów: TCZ - 13,8 \pm 7,5, MTX - 14,2 \pm 8,6 - liczba obrzękniętych stawów: TCZ - 12,4 \pm 5,9, MTX - 12,7 \pm 7,5 <p>- Japończycy</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p>- odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryterium ACR20 w 24 tyg.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <p>- odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70; - zmiana aktywności choroby w skali DAS28; - odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR - profil bezpieczeństwa</p>

<p>LITHE</p> <p>Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche</p>	<p>bez zaślepienia</p> <p>Wieloośrodko we RCT podójnie zaślepienie</p> <p>Badania typu <i>superiority</i> (N=1170, test dwustronny z przedziałem ufności 95%; moc testu 90%)</p>	<p>plazmaferezy i zabiegi chirurgiczne było zakazane.</p> <p>Zrandomizowanych:</p> <p>- N=398 TCZ 8mg/kg co 4 tyg.+MTX*</p> <p>- N=399 TCZ 4 mg/kg co 4 tyg.+MTX**</p> <p>- N=393 PLC+MTX**</p> <p>*Protokół badania zakładał, że po 1-roczej obserwacji w warunkach podwójnego zaślepienia, pacjenci będą mogli przez kolejny rok otrzymywać leczenie bez zaślepienia próby i opcjonalnie wziąć udział w 3-letniej przedłużonej fazie badania, przeprowadzonej bez zaślepienia.</p> <p>**MTX podawano w stałej dawce, 10-25 mg/tydz.</p> <p>Przyczyny wykluczenia z obserwacji związane z bezpieczeństwem [n (%)]:</p> <p>- N=33 (8,29) TCZ 8mg/kg co 4 tyg.+MTX</p> <p>- N=28 (7,02) TCZ 4 mg/kg co 4 tyg.+MTX</p> <p>- N=11 (2,80) PLC+MTX</p> <p>Przyczyny wykluczenia z obserwacji związane z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie [n (%)]:</p> <p>N=2 (0,50) TCZ 8mg/kg co 4 tyg.+MTX</p> <p>N=1 (0,25) TCZ 4 mg/kg co 4 tyg.+MTX</p> <p>N=12 (3,05) PLC+MTX</p> <p>Komentarz: Do badania włączono 1196 pacjentów, przy czym analiza populacji ITT objęła 1190, w tym 398 w grupie, w której pacjentom podawano TCZ w dawce 8 mg/kg + MTX, 399 w grupie TCZ w dawce 4 mg/kg + MTX oraz 393 w grupie PLC + MTX. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów (86%) ukończyło 52-tygodniową obserwację w warunkach podwójnie ślepej próby – autorzy opracowania nie zamieścili szczegółowych informacji o liczbie pacjentów i przyczynach nieukończenia badania.</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg.</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować doustne</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dorośli chorzy z RZS, z umiarkowanym/ciężkim zaawansowaniem choroby od ≥6 miesięcy, z brakiem odpowie-dzi na leczenie MTX 2) Chorzy otrzymujący MTX przez min. 12 tygodni, w tym przez 8 tyg. w dawce 10-25 mg/tydz. 3) ≥6 obrzękniętych stawów 4) ≥8 bolesnych stawów 5) CRP ≥10 mg/l lub OB≥28 mm/h 6) Odstawione inne niż MTX leki z grupy LMPCHS: leflunomid 12 tygodni przed badaniem, anakinra co najmniej 1 tydzień przed, etanercept – 2 tygodnie przed, infliksymab lub adalimumab- 8 tygodni przed badaniem 7) Nadżerki stawowe charakterystyczne dla RZS stwierdzone w badaniu radiologicznym rąk, nadgarstków i stóp z wyjątkiem stawów międzypaliczkowych dalszych 8) Glikokortykosteroidy doustne (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) i NLPZZ w stałej dawce przez ≥6 tyg. przed włączeniem do badania <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie 2) Istotne klinicznie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, układu odde-chowego, endokrynologicznego, choroby serca, krwi, nerek, wątroby, zaburzenia neurologiczne. 3) Aktywne infekcje wymagające leczenia w okresie ostatnich 4 tygodni 4) IV klasa czynnościowa wg kryteriów Steinbrockera 5) Zabiegi chirurgiczne w ciągu mniej niż 8 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki 6) Brak dostępu do żył obwodowych 7) Otyłość (masa ciała >150 kg) 8) Choroba zapalna stawów inna niż RZS 9) Aktywne lub nawracające zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub inne, w tym gruźlica i inne mykobakteriozy 10) Nieskuteczna terapia lekami i-TNF 11) Inne choroby autoimmunologiczne lub powikłania systemowe RZS (zapalenia naczyń, włóknienie płuc, zespół Felty'ego) <p>Populacja włączona (podano dla TCZ 8mg/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek - średnia ± SD (lata): TCZ – 53,4 ± 11,7, PLC – 51,3 ± 12,4 - czas trwania RZS - średnia (zakres), lata: TCZ - 9,3 (0,6±48,8), PLC - 9,0 (0,5±44,3) - liczba wcześniejszych DMARD/leków i-TNF [średnia ± SD] *: TCZ - 1,6 ± 1,4, PLC - 1,6 ± 1,5 - liczba obrzękniętych stawów: TCZ - 17,3 ± 9,5, PLC - 16,6 ± 9,2 - odsetek pacjentów z wcześniejszym użyciem DAMRD: TCZ - 75,4, PLC - 71,2 - odsetek pacjentów z wcześniejszym użyciem leków i-TNF: TCZ - 10,8, PLC - 11,5 <p>* - bez uwzględnienia MTX</p>	<p>Pierwszorządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wg skali Sharp - Ocena stanu niesprawności w skali HAQ <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50, ACR70 - Zmiana aktywności choroby w skali DAS28 - Poziom hemoglobiny - Bezpieczeństwo leczenia
--	--	--	--	---

		<p>kortykosteroidy w dawce odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę oraz NLPZ w dawce ustalonej co najmniej 6 tyg. przed włączeniem do badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali min. 5 mg/tydz. kwasu foliowego. Pacjenci, którzy w 16. tyg. obserwacji nie uzyskali co najmniej 20% poprawy w SJC i TJC mogli otrzymać leczenie wspomagające (ang. <i>rescue therapy</i>) tj. pacjenci z grupy otrzymujących TCZ w dawce 8 mg/kg mogli i pacjenci z grupy otrzymujących TCZ w dawce 4 mg/kg mogli otrzymać dodatkowo TCZ w dawce 8 mg/kg ze steroidami, pacjenci z grupy otrzymujących PLC mogli otrzymać TCZ w dawce 4 mg/kg ze steroidami. Pierwsze 3 dawki terapii wspomagającej były zaślepione; jeśli po 3 dawkach u pacjenta nadal nie stwierdzono odpowiedzi, leczenie przerywano.</p>		
<p>OPTION</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical</p>	<p>Wieloośrodkowe RCT podwójnie zaślepione</p> <p>Badania typu <i>superiority</i> (N= 630, test dwustronny z przedziałem ufności 95%; moc testu 90%)</p>	<p>Zrandomizowanych:</p> <p>- N=205 TCZ 8mg/kg co 4 tyg. +MTX - N=214 TCZ 4 mg/kg co 4 tyg. +MTX</p> <p>- N=204 PLC+MTX</p> <p>* MTX w dawce 10-25 mg/tydz.</p> <p>Liczba wycofań z leczenia związanych z bezpieczeństwem,</p> <p>[n (%)]:</p> <p>- N=12 (5,85) TCZ 8mg/kg co 4 tyg. +MTX - N=14 (6,54) TCZ 4 mg/kg co 4 tyg. +MTX</p> <p>- N=6 (2,94) PLC + MTX</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Dodatkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali min. 5 mg/tydz. kwasu foliowego. Pacjenci, którzy do 16. tyg. obserwacji nie uzyskali co najmniej 20% poprawy w SJC i TJC mogli otrzymać leczenie wspomagające (ang. <i>rescue therapy</i>) tj. tocilizumab w dawce 8 mg/kg i ewentualnie kortykosteroidy podawane dostawowo bądź wyższe dawki dotychczas stosowanych steroidów doustnych (maksymalnie 10 mg/dobę).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dorośli chorzy z RZS, z umiarkowanym/ciężkim zaawansowaniem choroby ≥6 miesięcy, z brakiem odpowiedzi na leczenie MTX; 2) Chorzy otrzymujący MTX przez min. 12 tygodni w dawce 10-25 mg/tydz. 3) ≥6 obrzękniętych stawów; ≥8 bolesnych stawów 4) CRP ≥10 mg/l lub OB≥28 mm/h 5) GI kortykosteroidy doustne (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) i NLPZ w stałej dawce przez ≥6 tyg. przed włączeniem do badania 6) Odstawione inne niż MTX leki z grupy LMPCHS: leflunomid 12 tygodni przed badaniem, anakinra – 1 tydzień przed, etanercept – 2 tygodnie przed, infliksymab lub adalimumab- 8 tygodni przed badaniem <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nieskuteczna terapia lekami i-TNF 2) Uszkodzenie wątroby (AST i ALT>1,5 x górnej granicy normy) 3) Aktywne lub nawracające zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub inne, w tym gruźlica i inne mykobakteriozy 4) Klinicznie istotne odchylenia w badaniu rtg klatki piersiowej 5) Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C 6) Nawracający półpasiec 7) Choroba zapalna stawów inna niż RZS 8) Inne choroby autoimmunologiczne lub powikłania systemowe RZS (zapalenia naczyń, włóknienie płuc, zespół Felty'ego) 9) IV klasa czynnościowa <p><u>Populacja włączona (podano dla TCZ 8mg/kg, w nawiasach – SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek - lata: TCZ – 50,8 (11,8), PLC – 50,6 (12,1) - czas trwania RZS - lata: TCZ - 7,5 (7,3), PLC - 7,8 (7,2) - liczba wcześniejszych DMARD: TCZ - 1,5 (1,4), PLC - 1,7 (1,5) - liczba bolesnych stawów: TCZ - 31,9 (15,5), PLC - 32,8 (16,1) - liczba obrzękniętych stawów: TCZ - 19,5 (11,3), PLC - 20,7 (11,7) - pacjenci z wcześniejszym użyciem leków i-TNF: TCZ - 11 (5,37%), PLC - 19 (9,13%) 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20 <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70 - Zmiana aktywności choroby w skali DAS28 - Ocena stanu niesprawności w skali HAQ - Ocena bólu i ocena aktywności choroby wg pacjenta w analogowej skali wizualnej (VAS) - Ocena jakości życia kwestionariuszem SF-36 - Ocena czynnościowa leczenia chorób przewlekłych (FACIT-Fatigue Assessment) - Zmiana stężenia hemoglobiny - Bezpieczeństwo leczenia

<p>ROSE</p> <p><u>Źródło finansowani a:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodko we RCT podwójnie zaślepiene</p>	<p>Zrandomizowanych: - N=412 TCZ 8mg/kg co 4 tyg. + cDMARD - N=207 PLC + cDMARD</p> <p>Analiza ITT objęła 409 pacjentów w grupie otrzymującej TCZ (3 osoby nie otrzymały przewidzianej dawki leczenia i zostały wyłączone) oraz 205 osób w grupie otrzymującej PLC (2 osoby nie otrzymały leczenia).</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Pacjenci, u których po 16 tyg. nie stwierdzono co najmniej 20% poprawy w odniesieniu do liczby obrzękniętych i bolesnych stawów mogli otrzymać terapię wspomagającą (ang. <i>rescue therapy</i>): dwie infuzje TCZ w dawce 8 mg/kg mc. Co 4 tyg. w miejsce jednej infuzji TCZ/PLC.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Dorośli chorzy z aktywnym RZS od co najmniej 6 miesięcy i z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie lekiem z grupy LMPH; 2) ≥ 6 obrzękniętych stawów; 3) ≥ 6 bolesnych stawów; 4) $CRP \geq 95,24$ nmol/L lub $OB \geq 28$ mm/h; 5) Stosowanie LMPCH (MTX, chlorochina, hydroksychlorochina, złoto podawane pozajelitowo, sulfasalazyna, azotiopryna, leflunomid) w stałych dawkach w czasie ≥ 7 tyg. przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Reumatyczna choroba o podłożu autoimmunologicznym albo choroba zapalna stawów inna niż RZS; 2) Duży zabieg chirurgiczny w czasie 8 tyg. przed włączeniem do badania albo planowany w okresie do 6 miesięcy od randomizacji; 3) Niepowodzenie leczenia biologicznego, w tym lekami z grupy i-TNF w wywiadzie; 4) Terapia tocilizumabem w wywiadzie.</p> <p><u>Populacja włączona (w nawiasach podano SD):</u> - wiek - lata: TCZ – 55,2 (12,06), PLC – 55,8 (12,42) - czas trwania RZS - lata: TCZ - 8,62 (8,93), PLC - 8,52 (9,05) - liczba wcześniej przyjmowanych DMARD/leków i-TNF: TCZ - 1,35 (1,41), PLC - 1,31 (1,23) - wcześniejsze stosowanie leków i-TNF [n(%): TCZ - 155 (37,90), PLC - 78 (38,05) - liczba bolesnych stawów: TCZ - 29,7 (16,5), PLC - 30,4 (16,9) - liczba obrzękniętych stawów: TCZ - 19,7 (12,4), PLC - 19,9 (12,1)</p>	<p>Pierwszorzędowy: - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 24. tyg. obserwacji</p> <p><u>Pozostałe (w 4, 8, 12, 16 i 24 tyg. obserwacji):</u> - Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 - Zmiana aktywności choroby w skali DAS28 - Odpowiedź wg kryteriów EULAR - Ocena RAPID3 z kwestionariusza MDHAQ - Ocena czynnościowa leczenia chorób przewlekłych (FACIT – Fatigue Assessment) - Poziom CRP - OB - Bezpieczeństwo terapii</p>
<p>TOWARD</p> <p><u>Źródło finansowani a:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodko we RCT podwójnie zaślepiene</p>	<p>Zrandomizowanych: - N=805 TCZ 8mg/kg co 4 tyg. +DMARD - N=415 PLC +DMARD</p> <p>Analiza ITT objęła 216 pacjentów (skuteczność – 803 w grupie otrzymującej TCZ oraz 413 w grupie otrzymującej PLC; bezpieczeństwo – 802 w grupie otrzymujących TCZ oraz 414 w grupie otrzymującej PLC).</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła co najmniej 20% poprawa zarówno SJC (liczba obrzękniętych stawów) jak i TJC (liczba bolesnych stawów) do 16 tyg. obserwacji istniała możliwość rozpoczęcia leczenia wspomagającego (ang. <i>rescue therapy</i>) polegająca na wznowieniu wyjściowej terapii DMARD bądź rozpoczęciu dodatkowego leczenia z zastosowaniem DMARD lub glukokortykosteroidów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci ≥ 18 roku życia z RZS z umiarkowanym/ciężkim zaawansowaniem choroby od ≥ 6 miesięcy; 2) ≥ 6 obrzękniętych stawów; 3) ≥ 8 bolesnych stawów; 4) $OB \geq 28$ mm/h; 5) $CRP \geq 1$ mg/dl; 6) Stałe dawki LMPCHs w tym: MTX, chlorochiny, hydroksychlorochiny, soli złota w postaci parenteralnej, sulfasalazyna, azotiopryny i leflunomidu) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania; 7) Możliwość przyjmowania glikokortykosteroidów doustnych (w dawce równoważnej maks. 10 mg prednizonu) i NLPZ/inh bitorów COX2 w stałej dawce przez ≥ 6 tyg. przed włączeniem do badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Nieskuteczna terapia lekami i-TNF lub jakkolwiek terapia immunosupresyjna</p> <p><u>Populacja włączona (w nawiasach podano SD):</u> - wiek - średnia (zakres), lata: TCZ – 53 \pm 13, PLC – 54 \pm 13 - czas trwania RZS - mediana (minimum – maksimum), lata: TCZ - 7,0 (0,4 – 46,1), PLC - 6,8 (0,5 – 44,4) - liczba wcześniejszych DMARD/leków i-TNF - średnia \pm SD: TCZ - 1,6 \pm 1,6, PLC - 1,6 \pm 1,6 - liczba bolesnych stawów: TCZ – 14,7, PLC - 15 - liczba obrzękniętych stawów – średnia \pm SD: TCZ - 19,7 \pm 11,6, PLC - 18,7 \pm 10,8</p>	<p>Pierwszorzędowy: - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70 - zmiana aktywności choroby w skali DAS28 - Ocena stanu niesprawności w skali HAQ - Odpowiedź wg kryteriów EULAR - Zmiana stężenia hemoglobiny - Ocena jakości życia kwestionariuszem SF-36 - Ocena czynnościowa leczenia chorób</p>

		podawanych dostawowo albo doustnie. Pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające traktowano jako pacjentów bez odpowiedzi na leczenie.		przewlekłych FACIT-Fatigue Assessment - Bezpieczeństwo leczenia
TCZ w II linii leczenia biologicznego				
RADIATE Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche	Wieloośrodko we RCT podwójnie zaślepienie Badania typu <i>superiority</i> (N= 450, test dwustronny z przedziałem ufności 95%; moc testu >80%)	<p style="text-align: center;">Zrandomizowanych:</p> <p style="text-align: center;">- N=175 TCZ 8mg/kg co 4 tyg. +MTX - N=163 TCZ 4 mg/kg co 4 tyg. +MTX - N=160 PLC+MTX</p> <p>MTX podawano w stałej dawce, 10-25 mg/tydz. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali foliany.</p> <p style="text-align: center;">Liczba wycofań z leczenia [n (%)]:</p> <p style="text-align: center;">- N=23 (13,14) TCZ 8mg/kg co 4 tyg. + MTX - N=24 (14,72) TCZ 4 mg/kg co 4 tyg. + MTX - N=30 (18,75) PLC + MTX</p> <p>Komentarz: Jeden z pacjentów z grupy PLC+MTX (po randomizacji, ale przed podaniem leku) został wycofany ze względu na alergię na lateks. Jeden pacjent zrandomizowany do grupy TCZ w dawce 4 mg/kg + MTX otrzymał początkowo 6 mg/kg. Pacjent ten przypisany został do grupy TCZ 8 mg/kg +MTX w analizie bezpieczeństwa oraz do grupy TCZ 4 mg/kg +MTX dla analiz ITT, ale został wykluczony z analiz zgodnie z protokołem.</p> <p style="text-align: center;">Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie doustnych kortykosteroidów w ustalonych dawkach odpowiadających ≤10 mg/dobę i/lub NLPZ. W przypadku niepowodzenia leczenia (tj. braku co najmniej 20% poprawy w ocenie liczby obrzękniętych i bolesnych stawów) stwierdzonego w 16-tyg. terapii, pacjentom oferowano terapię wspomagającą (ang. <i>rescue therapy</i>), tj. TCZ w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; umiarkowane albo ciężkie RZS, aktywne przez co najmniej 6 miesięcy RZS trwające ≥6 mies., ale <15 lat; brak odpowiedzi na leczenie bądź brak tolerancji co najmniej jednego leku z grupy antagonistów TNF w czasie ostatniego roku przyjmowanie MTX przez ≥6 mies. w stabilnej dawce ≥10 mg/tydz. przez ≥2 mies. przed badaniem; SJC ≥6; TJC ≥8; CRP >1,0 mg/dL a bo OB >28 mm/godz.; zaprzeszanie stosowania etanerceptu (≥2 tyg.), infliksimabu albo adalimumabu (≥8 tyg.), leflunomidu (≥12 tyg.) i LMPCHs za wyjątkiem MTX przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> terapia z zastosowaniem leków zmniejszających liczbę komórek (ang. cell depleting agents); niestabilny stan kliniczny; inna niż RZS choroba zapalna w wywiadzie albo klasa funkcyjna RZS = 4; nowotwór a bo nawracające infekcje w wywiadzie; pierwotny a bo wtórny niedobór odporności; poziom hemoglobiny <8,5 g/dL; leukopenia, neutropenia, trombocytopenia; nieprawidłowa czynność wątroby; poziom TG >10 mmol/L; aktywna gruźlica, WZW typu B albo C. <p><u>Populacja włączona (podano dla TCZ 8mg/kg, w nawiasach – SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek - lata (SD): TCZ – 53,9 (12,7), PLC – 53,4 (13,3) - czas trwania RZS - lata (SD): TCZ - 12,6 (9,3), PLC - 11,4 (9,2) - liczba wcześniej stosowanych leków i-TNF [%]: <ul style="list-style-type: none"> - 1 – TCZ – 50, PLC - 42 - 2 – TCZ – 32, PLC - 44 - 3 – TCZ – 18, PLC – 14 - wcześniejsza terapia i-TNF [%]: <ul style="list-style-type: none"> - ETA – TCZ – 38,3, PLC - 30,6 - ADA – TCZ – 30,3, PLC - 39,4 - INF – TCZ – 31,4, PLC - 29,4 - Liczba wcześniejszych DMARD (SD): TCZ - 1,9 (1,7), PLC - 2,1 (1,6) - liczba bolesnych stawów (SD): TCZ – 31,7 (15,4), PLC - 30,4 (16,8) - liczba obrzękniętych stawów (SD): TCZ - 18,9 (10,9), PLC - 18,9 (11,1) 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20 <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70 - Zmiana aktywności choroby w skali DAS28 - Ocena stanu niesprawności w skali HAQ - Odpowiedź wg kryteriów EULAR - Zmiana poziomu CRP, Hb; ocena OB - Bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane, infekcje, reakcje związane z infuzjami

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicje																			
VAS	Ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – analogowa skala wizualna pozwalająca ocenić ogólny stan zdrowia lub aktywności choroby poprzez wybranie wartości od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza pełny dobrostan, a 100 maksymalne nasilenie aktywności choroby.																			
HAQ-DI	Ang. <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> - kwestionariusz wykorzystujący 4 stopniową skalę (0-3) do oceny wydolności fizycznej i uwzględniający następujące problemy związane z wykonywaniem podstawowych czynności życia codziennego: ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie, czynności ruchowe. Jako wynik końcowy sumuje się wszystkie uzyskane punkty (maksymalnie 24), a następnie dzieli przez 8 zgodnie z liczbą sekcji i przedstawia się jako punkty od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza stan najlepszy tj. wykonywanie wszystkich czynności bez problemu, a 3 stan najgorszy, gdy chory nie jest w stanie wykonać żadnych z czynności wymienionych w kwestionariuszu).																			
SF-36	Ang. <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> – kwestionariusz oceniający ogólny stan zdrowia w 8 obszarach, które łącznie składają się na jakość życia: aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym, ból cielesny, ogólna ocena zdrowia, żywotność, funkcjonowanie w rolach społecznych, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym i zdrowie psychiczne, stan zdrowia przed rokiem. W praktyce, często przedstawia się oddzielnie aspekty zdrowia fizycznego i psychicznego jako PCS (<i>Physical Component Summary</i>) lub MCS (<i>Mental Component Summary</i>). Wyniki końcowe przedstawiane są punktowo w skali od 0 do 100 (gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia).																			
ACR 20/50/70	Kryteria odpowiedzi na leczenie opracowane przez <i>American Rheumatism Association</i> (obecnie <i>American College of Rheumatology</i>) uwzględniające ocenę następujących aspektów: <ul style="list-style-type: none"> • liczba bolesnych stawów – TJC – Tender Joint Count, • liczba obrzękniętych stawów – SJC – Swollen Joint Count, • co najmniej 3 spośród 5 następujących wskaźników: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktywność choroby oceniana przez lekarza (np. VAS) ○ aktywność choroby oceniana przez chorego (np. VAS), ○ dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (np. VAS), ○ ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (HAQ – Health Assessment Questionnaire), ○ wartości wskaźników zapalenia (OB i stężenie CRP) Wynik ACR przedstawiany jest w formie 20, 50 lub 70 procentowej poprawy i określany jest jako ACR20, ACR50 lub ACR70 (przykładowo, ACR20 oznacza, iż liczba bolesnych stawów, liczba tkliwych stawów oraz \geq trzy z pięciu powyższych wskaźników uległy poprawie o 20%).																			
DAS/DAS28	Ang. <i>Disease Activity Score</i> – ocena aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie biorąca pod uwagę liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów, ocenę stanu ogólnego (VAS). Na podstawie uzyskanej punktacji, aktualną aktywność choroby interpretuje się następująco: remisja choroby (<2,6), mała aktywność choroby (2,6 – 3,2), średnia aktywność choroby (3,2 – 5,1), wysoka aktywność choroby (> 5,1). Regularne monitorowanie pacjenta z zastosowaniem skali DAS 28 pozwala na ocenę odpowiedzi na leczenie: <table border="1" data-bbox="405 963 2163 1209"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wartość DAS28 przed leczeniem</th> <th colspan="3">Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu</th> </tr> <tr> <th>> 1,2</th> <th>0,6-1,2</th> <th>< 0,6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 3,2</td> <td>Odpowiedź dobra</td> <td>Odpowiedź umiarkowana</td> <td>Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>3,2-5,1</td> <td>Odpowiedź umiarkowana</td> <td>Odpowiedź umiarkowana</td> <td>Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>> 5,1</td> <td>Odpowiedź umiarkowana</td> <td>Brak odpowiedzi</td> <td>Brak odpowiedzi</td> </tr> </tbody> </table>	Wartość DAS28 przed leczeniem	Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu			> 1,2	0,6-1,2	< 0,6	< 3,2	Odpowiedź dobra	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi	3,2-5,1	Odpowiedź umiarkowana	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi	> 5,1	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
Wartość DAS28 przed leczeniem	Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu																			
	> 1,2	0,6-1,2	< 0,6																	
< 3,2	Odpowiedź dobra	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi																	
3,2-5,1	Odpowiedź umiarkowana	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi																	
> 5,1	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi																	
mTSS	<i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – metoda pomiaru stopnia zniszczenia stawów biorąca pod uwagę zakres erozji kości oraz zmniejszenie przestrzeni stawowej dla odpowiednio 44 i 42 stawów, z większym wynikiem wskazującym na większe zniszczenie. Wykonuje się RTG rąk i stóp przed podaniem pierwszej dawki leku oraz później, w określonych odstępach czasowych i w ten sposób ocenia się postęp choroby.																			
Skala Sharpa w modyfikacji Genanta	<i>Genant-modified Sharp Scale</i> – metoda pomiaru stopnia zniszczenia stawów służąca do interpretacji danych RTG w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Na łączną ocenę składają się zakres erozji kości w 14 lokalizacjach (skala od 0 do 3,5) oraz zmniejszenie przestrzeni stawowej w 13 lokalizacjach (skala od 0 do 4). Wyższy wynik wskazuje na wyższy stopień zniszczenia stawów. Wykonuje się RTG rąk i stóp przed podaniem pierwszej dawki leku oraz później, w określonych odstępach czasowych i w ten sposób ocenia się postęp choroby.																			
FACIT-Fatigue Assessment	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale</i> – Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Chronicznych jest zbiorem narzędzi służących do mierzenia jakości życia pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe związanej ze zmęczeniem. Podstawą jest 27-elementowa wersja ogólna, która służy za podstawę kwestionariusza, modyfikowanego w zależności od adresowanego problemu. Wyższy wynik k oznacza większe zmęczenie.																			

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy:



Ograniczenia wg analityków AOTM:

Oprócz wskazanych powyżej przez wnioskodawcę ograniczeń dotyczących dostępności dowodów o zastosowaniu TCZ w leczeniu agresywnego RZS, analitycy AOTM zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- dwa badania włączone do analizy – SATORI oraz Nishimoto 2004 – prowadzone były na populacjach azjatyckich (oba toczyły się na terenie Japonii), w związku z czym do wyników ich dotyczących należy podchodzić z pewną ostrożnością. Ponadto, na uwagę zwraca fakt, że w badaniu SATORI pacjentom podawano mniejsze dawki MTX niż w badaniach prowadzonych m.in. w Europie ze względu na ograniczenia rejestracyjne (maksymalna dawka MTX w Japonii wynosi 8 mg/tydzień), co mogło mieć wpływ na wyniki terapii skojarzonej TCZ lub PLC z tym lekiem.
- dość krótki okres trwania badań – do maksymalnie 13 miesięcy w jednym badaniu (LITHE), w większości 6 miesięcy – sprawia, że wnioskowanie o długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania TCZ w rozpatrywanej populacji chorych może być niepewne. Szczególnie w odniesieniu do bezpieczeństwa rozpatrywanej substancji (możliwość wystąpienia odłożonych w czasie działań niepożądanych, takich jak infekcje, rozwój zmian nowotworowych), taki okres obserwacji pacjentów wydaje się być za krótki.
- badania włączone co do zasady odznaczały się zbliżoną, ale nie taką samą konstrukcją i metodyką, np.: poszczególne badania różniły się okresem obserwacji – od 12 do 52 tygodni, przy czym najczęściej okres podwójnie zaślepiony trwał 24 tygodnie; większość badań jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniała odsetek osób z ACR20 w danym okresie obserwacji, jednak nie wszystkie – do analizy włączono badania oceniające jako I-rzędowy punkt końcowy zmianę wg skali Sharp w modyfikacji Genanta, stan niesprawności w skali HAQ czy zmiana DAS28, inaczej zatem ustalane i kalkuowane były liczebności populacji włączonych w celu wykazania różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami.
- w 3 badaniach nad I linią leczenia biologicznego: LITHE, OPTION oraz ROSE, pomimo kryteriów wykluczenia, włączani byli pacjenci po niepowodzeniu iTNF, co mogło mieć wpływ na wyniki – pacjentów takich było 11% w obu porównywanych grupach badania LITHE, 5% w grupie TCZ oraz 9% w grupie PLC badania OPTION oraz ok. 40% w obu grupach badania ROSE. Ze względu na duży odsetek osób stosujących iTNF przed wejściem do badania ROSE, wnioskodawca wyniki metaanalizy przedstawił z oraz bez uwzględniania tej próby klinicznej.
- w analizie bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w leczeniu agresywnej postaci RZS pewnym ograniczeniem może być fakt, że część publikacji podaje informacje skrótowo (np. nie wymienia wszystkich

zdarzeń niepożądanych, tylko liczbę pacjentów doświadczających min. 1 AE) lub łącznie podaje dane dla różnych badanych dawek leku. Jak wspomniano wcześniej, dodatkowym utrudnieniem interpretacyjnym jest najczęściej dość krótki, bo półroczny, okres obserwacji pacjentów w badaniach.

Dodatkowo, warto zauważyć, że wnioskowany produkt leczniczy zarejestrowany został w Unii Europejskiej stosunkowo niedawno – w październiku 2009 roku, zatem praktyczne doświadczenie z tym lekiem jest raczej krótkie. Ponadto nie we wszystkich krajach EU jest on refundowany. Przy znacznych kosztach terapii tą substancją oraz konieczności podawania jej w warunkach co najmniej ambulatoryjnych (wlew dożylny) możliwość stosowania jej bez wsparcia ze strony ubezpieczyciela jest właściwie wykluczona. Jak wynika z tekstu EPAR RoActemra, w czasie oceny rejestracyjnej leku w ramach procedury centralnej w EMA lek był zarejestrowany tylko na terenie Japonii w dość rzadkiej chorobie Castlemana (EPAR RoActemra). W USA lek został zarejestrowany w leczeniu agresywnego RZS również niedawno – w styczniu 2010 roku (pod nazwą handlową Actemra).

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>)

Uwagi analityków AOTM do zasadności stosowania wyników badań nad TCZ do proponowanego Programu Lekowego

Przy ocenie włączonych do analizy badań na uwagę zwraca fakt stosowania innych kryteriów oceny choroby oraz skuteczności leczenia za pomocą TCZ w ramach większości z tych badań, a innych w ramach proponowanego PL – w badaniach nad TCZ pierwszorzędowe punkty końcowe to najczęściej kryteria ACR, natomiast proponowany PL wymaga stosowania kryteriów DAS i DAS28. Kryteria DAS oraz DAS28 stosowane są również w ramach już istniejącego programu dotyczącego ADA, INF, ETN oraz RTX i wobec faktu, że TCZ miałby być zamiennie stosowany ze wspomnianymi powyżej lekami ([REDACTED]), stosowanie jednego sposobu oceny choroby i skuteczności leczenia dla wszystkich leków jest zasadne. Jednakże analitykom AOTM nie jest znana korelacja między wartościami ACR a DAS i DAS28, jeśli chodzi o leczenie biologiczne w ogóle i konkretnie za pomocą TCZ.

Wiadomo natomiast, że zarówno już istniejący, jak i proponowany program, wymagają monitorowania leczenia pod kątem jego skuteczności co 3 miesiące.

Zgodnie z zapisami proponowanego dla TCZ programu lekowego, pierwsza ocena skuteczności leczenia tym lekiem następuje po 3 miesiącach od pierwszego jego zastosowania (wykonywane mają być pomiary m.in. DAS oraz DAS28 i mają się one zmniejszyć co najmniej o 1,2, aby uznać leczenie za skuteczne), a kolejne po 6 miesiącach. Z przedstawionych w publikacji *Emery 2008* wykresów zależności odsetka pacjentów osiągających dany ACR a liczbą tygodni stosowania TCZ trudno wywnioskować, w którym momencie następuje znaczny wzrost, a następnie względne ustabilizowanie tego parametru, czyli jaki czas jest optymalny do oceny pacjenta pod kątem skuteczności leczenia i zasadności jego dalszego stosowania. Z wykresów dla ACR20 – pierwszorzędowego punktu końcowego w 24 tygodniu badania wynika, że odsetek pacjentów uzyskujących ACR20 wzrasta znacząco od 2 do 8 tygodnia z ok. 18% do ok. 43%, następnie wynik stabilizuje się do 16 tygodnia, po czym wzrasta do ok. 53% w 20 tygodniu i spada do ok. 50% w 24 tygodniu. Wykres dla ACR50 wskazuje wzrost odsetka osób z tą odpowiedzią od 4 tygodnia (poniżej 5%) do końca trwania badania w 24 tygodniu (do 28%), przy czym od 8 do 12 tygodnia wzrost można uznać za znaczny, natomiast zgodnie z wykresem dla ACR70 począwszy od 4 tygodnia do 20 tygodnia wzrost jest prawie liniowy od wartości 1% do ok. 13 %, po czym do 24 tygodnia spada do ok. 12%. Z kolei wykres zależności odsetka pacjentów osiągających kliniczną remisję definiowaną jako DAS28<2,6 od czasu podawania TCZ wskazuje, że odsetek ten wzrastał liniowo od 0 na początku badania (w dniu 0) do końca jego trwania ostatecznie osiągając wynik ok. 30% w 24 tygodniu.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawca dla celów oceny skuteczności terapii TCZ w I linii leczenia biologicznego przeanalizował wyniki badań włączonych pod kątem wartości ACR20, 50 i 70, a także DAS/DAS28. Nie odnosił się natomiast do innych punktów końcowych, np. raportowanych przez pacjentów. Takie podejście można uznać za zasadne ze względu na fakt, że parametry ACR były najczęściej pierwszorzędownymi punktami końcowymi w analizowanych badaniach (a szczególnie ACR20 w ostatnim okresie obserwacji), a więc dla nich szacowana była wielkość próby w celu wykazania różnic istotnych statystycznie.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa stosowania TCZ wnioskodawca przeprowadził jego ocenę bardziej ilościową niż jakościową – wykonał liczne szacowania statystyczne tylko dla części raportowanych zdarzeń niepożądanych, nie odniósł się do innych, nie podjął właściwie żadnej dyskusji wyników, a informacje niekiedy przedstawione są dość chaotycznie i mylnie (np. w tabeli 94 AW dotyczącej badania SATORI raz wyniki dla poszczególnych AE przeliczono na 52 pacjentów grupy TCZ, raz na 61, podobnie raz na 49 pacjentów grupy MTX, a raz na 64, kalkulacja 0/64 daje wynik 8,16%, a 7/49 – 0%).

W odniesieniu do analizy statystycznej zauważyć należy, że żadne włączone badanie jako pierwszorzędowny punkt końcowy nie oceniało profilu bezpieczeństwa leku. Ponadto, zazwyczaj półroczny horyzont czasowy, w którym stosowano leczenie, może być za krótki, aby wykryć pewne efekty uboczne terapii z założenia długotrwałej - dla terapii biologicznych w leczeniu RZS charakterystyczne jest rozwijanie się pewnych typowych dla immunosupresji efektów ubocznych przy dopiero dłuższym stosowaniu, np. infekcji, sugeruje się też związek z rozwojem nowotworów. Zatem niestwierdzenie różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami w analizowanych przedziałach czasowych nie oznacza, że ostatecznie dany efekt uboczny jest nieróżnicujący.

Ponadto, wnioskodawca nie przeanalizował wszystkich informacji przedstawianych w publikacjach, np. nie odniósł się do otwartego badania STREAM, będącego 5-letnią kontynuacją badania Nishimoto 2004 i skupionego m.in. na obserwacji bezpieczeństwa w długotrwałej terapii TCZ w zarejestrowanej dawce. Było to jedyne badanie oceniające leczenie w tak długim przedziale czasowym. Również wbrew stwierdzeniu o braku komunikatów na temat bezpieczeństwa na stronach agencji rejestracyjnych, analitycy AOTM wyszukali informacje o zgonie w przebiegu reakcji anafilaktycznej u pacjenta po podaniu RoActemry (patrz pkt 3.3.3.1).

Wobec powyższego, analizę bezpieczeństwa TCZ analitycy AOTM przeprowadzili w głównej mierze w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności TCZ w agresywnym RZS

3.3.2.1.1. TCZ w I linii leczenia biologicznego

Monoterapia

TCZ vs ADA

Analiza statystyczna wyników badania

	Obserwacja	TCZ n/N (%)	ADA n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
--	------------	-------------------	-------------------	---------------	---------------	-------------	---

	Obserwacja	TCZ n/N (%)	ADA n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	█	█	█	█	█	█	█
ACR50		█	█	█	█	█	█
ACR70		█	█	█	█	█	█
DAS28 remisja		█	█	█	█	█	█

UWAGA: W oparciu o █ można uznać, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu, a zatem nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Mimo, że badanie nie zostało opublikowane dostępny abstrakt konferencyjny potwierdza jego istnienie, a dane przedstawione i wykorzystane przez wnioskodawcę w analizie są zgodne z zawartymi w abstrakcie. Na wskazane badanie powołali się także eksperci.

TCZ vs PLC

W badaniu Nishimoto 2004 porównującym TCZ w monoterapii z PLC wyniki przedstawiono dla 12 tyg. okresu obserwacji. W grupie badanej istotnie statystycznie częściej uzyskiwano poprawę stanu zdrowia zgodnie z kryteriami ACR w porównaniu z grupą kontrolną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki badania Nishimoto 2004 – I linia leczenia biologicznego – TCZ vs PLC

Badanie Nishimoto 2004	Obserwacja	TCZ nb/Nb (%)	PLC nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	12 tyg.	43/55 (78,18)	6/53 (11,32)	█	█	█	█
ACR50		22/55 (40,0)	1/53 (1,89)	█	█	█	█
ACR70		9/55 (16,36)	0/53 (0,00)	█	█	█	█

TCZ vs MTX

W badaniu CHARISMA, jak i w badaniu SATORI, w których ocenę wykonywano odpowiednio po 16- i 24-tygodniowym okresie obserwacji, chorzy w grupie otrzymującej TCZ istotnie statystycznie częściej uzyskiwali poprawę stanu zdrowia zgodnie z kryteriami ACR (ale nie w badaniu CHARISMA w zakresie ACR50 i ACR70) w porównaniu z chorymi otrzymującymi MTX. Przewagę TCZ potwierdziła również metaanaliza wyników tych dwóch badań.

W tabelach poniżej przedstawiono w pierwszej kolejności wyniki dla punktów końcowych takich jak: ACR20, ACR50, ACR70 ocenianych w badaniach SATORI i CHARISMA. Należy jednak mieć na uwadze, że między tymi badaniami występuje różnica w dawce metotreksatu. W badaniu SATORI dawka MTX wynosiła 8 mg/tydzień, jako że jest to maksymalna dopuszczalna dawka w leczeniu RZS zarejestrowana w Japonii, gdzie przeprowadzono badanie. Z kolei w badaniu CHARISMA, przeprowadzanym w Europie, dawka MTX wahała się od 10 do 25 mg/tydzień.

Dodatkowo w badaniu CHARISMA 50 pacjentów (8,79%) otrzymywało wcześniej inhibitory TNF (infliksymab lub etanercept), nie podano jednak, do którego ramienia badania trafili ci pacjenci. W badaniu SATORI nie podano, ilu pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie biologiczne (a kryterium wykluczenia było otrzymywanie tych leków 12 tyg. przed przystąpieniem do badania).

Tabela 17. Wyniki badania CHARISMA i SATORI – I linia leczenia biologicznego: ACR20, ACR50 i ACR70

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	SATORI	24 tyg.	49/61 (80,33)	16/64 (25,00)				
	CHARISMA	16 tyg.	33/52 (63,46)	20/49 (40,82)				
ACR50	SATORI	24 tyg.	30/61 (49,18)	7/64 (10,94)				
	CHARISMA	16 tyg.	21/52 (40,38)	14/49 (28,57)				
ACR70	SATORI	24 tyg.	18/61 (28,12)	4/64 (6,25)				
	CHARISMA	16 tyg.	8/52 (15,38)	8/49 (16,33)				

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił metaanalizę dla badania CHARISMA i SATORI, jednakże ze względu na różnice w okresie obserwacji przedstawione zostały wyniki dla badania SATORI po 12 tygodniach obserwacji (odczytane z wykresu) i badania CHARISMA po 16 tygodniach. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki badania CHARISMA i SATORI – I linia leczenia biologicznego – metaanaliza ACR20, ACR50 i ACR70

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	SATORI	12 tyg.	44/61 (72,13)	19/64 (29,69)				
	CHARISMA	16 tyg.	33/52 (63,46)	20/49 (40,82)				
ACR50	SATORI	12 tyg.	24/61 (39,34)	3/64 (4,69)				
	CHARISMA	16 tyg.	21/52 (40,38)	14/49 (28,57)				
ACR70	SATORI	12 tyg.	13/61 (21,31)	3/64 (4,69)				
	CHARISMA	16 tyg.	8/52 (15,38)	8/49 (16,33)				

Odnosnie do częstości uzyskiwania remisji wg DAS28, definiowanej zgodnie z kryteriami EULAR jako DAS28<2,6, chorzy w grupie TCZ uzyskiwali remisję istotnie statystycznie częściej w badaniu SATORI (24 tyg. obserwacji), ale już nie w badaniu CHARISMA (16 tyg. obserwacji). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Wyniki badania CHARISMA i SATORI – I linia leczenia biologicznego: DAS28

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
DAS28 remisja	SATORI	24 tyg.	26/61 (42,62)	1/64 (1,56)				
	CHARISMA	16 tyg.	9/52 (17,31)	4/49 (8,16)				

Leczenie skojarzone - TCZ+MTX vs MTX

Wyniki uzyskane w badaniach ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD (dla 12 tyg. obserwacji) oraz w badaniu CHARISMA (dla 16 tyg. obserwacji) wykazały, że w grupach przyjmujących TCZ w skojarzeniu z MTX poprawa stanu zdrowia wg kryteriów ACR była istotnie statystycznie częstsza w porównaniu z grupami otrzymującymi MTX.

Pozytywne działanie TCZ skojarzonego z MTX potwierdziły wyniki metaanaliz, z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia badania ROSE (w badaniu prawie 40% pacjentów stosowało wcześniej leki i-TNFα).¹

Tabela 20. Wyniki badań ROSE, LITH, OPTION, TOWARD i CHARISMA – I linia leczenia biologicznego + metaanaliza ACR20, ACR50 i ACR70

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ+MTX nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	ROSE	12 tyg.	202/409 (49,39)	58/205 (28,29)				
	CHARISMA	16 tyg.	37/50 (74,00)	20/49 (40,82)				
	LITHE	12 tyg.	203/398 (51,01)	98/393 (24,94)				
	OPTION	12 tyg.	127/205 (61,95)	61/204 (29,90)				
	TOWARD	12 tyg.	442/803 (55,04)	95/413 (23,00)				
ACR50	ROSE	12 tyg.	102/409 (24,94)	29/205 (14,15)				
	CHARISMA	16 tyg.	27/50 (54,00)	14/49 (28,57)				
	LITHE	12 tyg.	100/398 (25,13)	28/393 (7,12)				
	OPTION	12 tyg.	64/205 (31,22)	20/204 (9,80)				

¹ Również w badaniu LITHE oraz OPTION uczestniczyli pacjenci z wcześniejszym użyciem i-TNFα, ale ich odsetek był niewielki i wynosił w grupie TCZ 10,8% w badaniu LITHE oraz 5,37% w badaniu OPTION.

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ+MTX nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
	TOWARD	12 tyg.	225/803 (28,02)	25/413 (6,05)				
ACR70	ROSE	12 tyg.	49/409 (11,98)	10/205 (4,88)				
	CHARISMA	16 tyg.	19/50 (38,00)	8/49 (16,33)				
	LITHE	12 tyg.	36/398 (9,05)	12/393 (3,05)				
	OPTION	12 tyg.	25/205 (12,20)	8/204 (3,92)				
	TOWARD	12 tyg.	96/803 (11,96)	12/413 (2,91)				

Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 w 12 tyg. obserwacji oceniano w badaniach CHARISMA oraz ROSE i wykazały one korzyść ze stosowania TCZ w skojarzeniu z MTX w porównaniu z samym MTX. Wniosek ten potwierdziły wyniki metaanalizy.

Tabela 21. Wyniki badania CHARISMA i ROSE – I linia leczenia biologicznego: DAS28

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ+MTX nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
DAS28 remisja	ROSE	12 tyg.	86/409 (21,03)	6/205 (2,93)				
	CHARISMA	16 tyg.	17/50 (34,00)	4/49 (8,16)				

Wyniki dla 24 tyg. obserwacji w badaniach: ROSE, LITHE, OPTION i TOWARD również wykazały, że poprawa stanu zdrowia wg kryteriów ACR była istotnie statystycznie częstsza w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Wnioskowanie potwierdziły metaanalizy (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania ROSE).

Tabela 22. Wyniki badań ROSE, LITHE, OPTION, TOWARD i CHARISMA – I linia leczenia biologicznego + metaanaliza: ACR20, ACR50 i ACR70

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ+MTX nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
---------------	---------	------------	-------------------	---------------	------------	------------	-------------	---

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ+MTX nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	ROSE	24 tyg.	185/409 (45,23)	53/205 (25,85)	█	█	█	█
	LITHE	24 tyg.	227/398 (57,04)	110/393 (27,99)	█	█	█	█
	OPTION	24 tyg.	120/205 (58,54)	54/204 (26,47)	█	█	█	█
	TOWARD	24 tyg.	489/803 (60,90)	102/413 (24,70)	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█		█
	█	█	█	█	█	█		█
ACR50	ROSE	24 tyg.	123/409 (30,07)	23/205 (11,22)	█	█	█	█
	LITHE	24 tyg.	127/398 (31,91)	39/393 (9,92)	█	█	█	█
	OPTION	24 tyg.	90/205 (43,90)	22/204 (10,78)	█	█	█	█
	TOWARD	24 tyg.	303/803 (37,73)	37/413 (8,96)	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█		█
	█	█	█	█	█	█		█
ACR70	ROSE	24 tyg.	67/409 (16,38)	5/205 (2,44)	█	█	█	█
	LITHE	24 tyg.	26/398 (6,53)	2/393 (0,51)	█	█	█	█
	OPTION	24 tyg.	45/205 (21,95)	4/204 (1,96)	█	█	█	█
	TOWARD	24 tyg.	165/803 (20,55)	12/413 (2,91)	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█		█
	█	█	█	█	█	█		█

Wyniki badań ROSE, OPTION i TOWARD wykazały ponadto, że chorzy otrzymujący TCZ w skojarzeniu z MTX istotnie statystycznie częściej wykazywali remisję choroby wg DAS28. Potwierdziła to metaanaliza dla 24 tyg. obserwacji.

Tabela 23. Wyniki badania ROSE, OPTION i TOWARD – I linia leczenia biologicznego: DAS28

Punkt końcowy	Badanie	Obserwacja	TCZ+MTX nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
DAS28 remisja	ROSE	24 tyg.	157/409 (38,39)	5/205 (2,44)				
	OPTION	24 tyg.	47/171 (27,49)	1/121 (0,83)				
	TOWARD	24 tyg.	243/803 (30,26)	14/413 (3,39)				

Spośród uwzględnionych badań, badaniem o najdłuższym okresie obserwacji było badanie LITHE (52 tyg.), w którym poprawę stanu zdrowia wg kryteriów ACR stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej TCZ w skojarzeniu z MTX w porównaniu z grupą otrzymującą MTX. Również odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów DAS28 był istotnie statystycznie wyższy w grupie badanej w porównaniu z kontrolną.

Tabela 24. Wyniki badania LITHE – I linia leczenia biologicznego

Badanie ADACTA	Obserwacja	TCZ+MTX nb/Nb (%)	MTX nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	52 tyg.	222/398 (55,78)	97/393 (24,68)				
ACR50	52 tyg.	145/398 (36,43)	39/393 (9,92)				
ACR70	52 tyg.	80/398 (20,10)	15/393 (3,82)				
DAS28 remisja	52 tyg.	127/398 (31,91)	12/393 (3,05)				

Otwarte fazy badań

Pacjenci z badania Nishimoto 2004, po zakończeniu 3-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej, oferowane mieli wejście do **5-letniej fazy otwartej badania STREAM**, w którym wszystkim podawano TCZ w dawce 8 mg/kg. Ogółem do badania STREAM weszło 143 z 163 pacjentów badania Nishimoto 2004, a 5-letni okres obserwacji ukończyło 94 (66%) z nich. W ciągu 5 lat trwania badania 84% pacjentów osiągnęło ACR20, 69,1% ACR50, a 43,6% - ACR70. Remisja DAS28 poniżej 2,6 została osiągnięta przez 55,3% pacjentów. 76% pacjentów ukończyło badanie po upływie 3 lat. Mediana czasu leczenia TCZ wynosiła 66,7 miesiąca (0,95-73,2).

Leczenie TCZ znacznie poprawiło takie parametry jak między innymi liczbę obrzękniętych stawów, wartość CRP, MHAQ oraz DAS28. Większość pacjentów uwzględniona w badaniu wykazywała średnie stężenie hemoglobiny na poziomie 11,3 mg/dl, a stosowanie TCZ znacznie poprawiło wyniki w zakresie stopnia niedokrwistości – średnia wartość hemoglobiny wzrosła do 13,2 mg/dl (SD: 1,5) w 5 roku trwania badania.

W momencie wejścia do badania kortykosteroidy stosowało 88 pacjentów. Po upływie 5 lat leczenia TCZ 78 z nich było w stanie zmniejszyć dawki, a 28 zaprzestało ich stosowania. W ciągu 5 lat średnia dawka kortykosteroidów stosowana przez pacjentów zmniejszyła się z 6,9 mg/dzień (średnia 7,5 mg/dzień) do około 2,4 mg/dzień (średnia 2,0 mg/dzień) (Nishimoto 2009).

Tabela 25 . Wyniki badania STREAM

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

3.3.2.1.2. TCZ w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego

Jak wskazano powyżej, do analizy efektywności klinicznej TCZ w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego agresywnego RZS wnioskodawca włączył jedno badanie RADIATE [REDACTED]

[REDACTED] Zatem populacja badania obejmowała głównie pacjentów po I i II linii leczenia biologicznego, czyli TCZ stosowany był głównie w linii II lub III.

Wyniki

Wyniki skuteczności raportowane głównie przez badaczy

I. ACR20, ACR50, ACR70 oraz DAS28

Tabela poniżej przedstawia wyniki pomiaru ACR20, ACR50 i ACR70 oraz remisji choroby wg DAS28 definiowanej jako wynik DAS28<2,6 (liczby pacjentów osiągających ACR20, 50 i 70 oraz DAS28<2,6) w badaniu RADIATE po 24 tygodniowym okresie obserwacji. Wyniki te odnoszą się do wszystkich pacjentów włączonych do badania, bez względu na linię leczenia, w której stosowano TCZ.

Tabela 26. ACR20, ACR50 i ACR70 oraz DAS28<2,6 w badaniach dla porównania TCZ vs PLC w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego agresywnego RZS

Parametr	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
ACR20	24 tyg.	85/175 (48,57)	16/159 (10,06)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ACR50	24 tyg.	49/175 (28)	6/159 (3,77)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ACR70	24 tyg.	21/175 (12,00)	2/159 (1,26)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DAS28	24 tyg.	51/175 (29,14)	3/159 (1,89)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W badaniu RADIATE po 24 tygodniowym okresie obserwacji liczba pacjentów z ACR20, ACR50 oraz ACR70 była istotnie statystycznie większa w grupie TCZ niż w grupie PLC [REDACTED]

[REDACTED] Publikacja Emery 2008 podaje także, że niska aktywność choroby określana jako DAS28<3,2 była raportowana w 24 tygodniu u 51.2% pacjentów z grupy TCZ oraz 4.9% z grupy PLC.

W badaniu przeprowadzono także analizy pod kątem odpowiedzi ACR w zależności od zastosowanego wcześniej iTNF oraz liczby wcześniejszych iTNF (publikacja *Emery 2008* podaje, że 95% inhibitorów TNF wcześniej stosowanych u pacjentów zrekrutowanych do badania zostało wycofanych z powodu braku skuteczności). Wyniki wskazują, że stosowanie TCZ po uprzednim stosowaniu ADA lub ETA lub INF daje zazwyczaj podobne wartości w ACR20, 50 oraz 70, przy czym w pojedynczych przypadkach różnice są znaczące (największe różnice w grupie TCZ dotyczyły odsetka osób osiągających ACR50 i występowały między ADA – 38,8% a INF – 20,4%, natomiast w grupie PLC największe różnice dotyczyły odsetka osób osiągających ACR20 i występowały między ETA – 16,3% a ADA – 4,8%). Wyniki odpowiedzi ACR nie różniły się znacznie pomiędzy grupami stosującymi przed TCZ 1, 2 lub 3 leki należące do grupy iTNF. Przy opisie w/w zależności w publikacji nie są podane wartości poziomu istotności statystycznej.

II. Liczba obrzękniętych i bolesnych stawów

W grupie TCZ vs PLC zaobserwowano istotne statystycznie polepszenie względem wartości wejściowych w 24 tygodniu badania w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów (SJC – ang. swollen joint count): – 7,8 vs – 0,5 ($p < 0,001$) oraz liczby bolesnych stawów (TJC – ang. tender joint count): – 14,8 vs 0,3 ($p < 0,001$).

III. Odpowiedź wg kryteriów EULAR

W 24 tygodniu od rozpoczęcia badania obserwowano dobrą bądź umiarkowaną odpowiedź zgodnie z kryteriami EULAR u 67,7% pacjentów w grupie TCZ w porównaniu z 16,5% w grupie PLC ($p < 0,001$).

IV. Zmiana poziomu CRP, ESR i Hb

Analizowane publikacje wskazują na gwałtowny spadek poziomu CRP oraz ESR przed upływem 2 tygodnia od rozpoczęcia badania w grupie TCZ – do 24 tygodnia badania wartość CRP ustabilizowała się ($< 0,3$ mg/dl). Nie osiągnięto stabilizacji wartości CRP w grupie PLC. W 2 tygodniu wzrósł poziom hemoglobiny (*Emery 2008*).

Wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez pacjenta

W badaniu RADIATE liczne parametry dotyczące oceny stanu zdrowia w czasie stosowania porównywanych interwencji oceniane były przez pacjentów z zastosowaniem odpowiednich kwestionariuszy lub skal. Wszystkie stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

V. Ocena funkcjonalności fizycznej – HAQ-DI

Poprawa funkcjonalności fizycznej, mierzona za pomocą skali HAQ-DI od momentu rozpoczęcia badania do 24 tygodnia, była statystycznie znacząco większa w grupie przyjmującej TCZ aniżeli w grupie PLC ($-0,39$ pkt vs $-0,05$ pkt i $p = 0,0029$). Poprawa widoczna była po upływie 2 tygodni od rozpoczęcia badania.

VI. Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Chronicznych – FACIT-Fatigue

Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost średniej wartości FACIT-Fatigue od wartości wejściowej do 24 tygodnia w grupie TCZ vs grupa PLC (8.83 ($> 2 \times$ MCID) vs 4.22, $p = 0.015$). Poprawa widoczna była po upływie 4 tygodni od rozpoczęcia badania.

VII. Jakość życia zależna od zdrowia – SF-36

W grupie TCZ odnotowano znaczącą poprawę od początku trwania badania do 16 tygodnia w domenach ujętych w formularzu SF-36, z największą poprawą w domenie RP (ang. *role limitations – physical*) oraz BP (ang. *bodily pain*) wskazujące na ok. pięciokrotnie większą minimalną klinicznie istotną poprawę ($5 \times$ MCID). Ogólnie, pacjenci przyjmujący TCZ wykazali poprawę bądź brak różnicy MCID w siedmiu spośród ośmiu domen formularza SF-36 i poprawa ta była największa w domenach RP oraz RE (ang. *role limitations – emotional*, zakres 7,2-24,0) ($< 1-2 \times$ MCID we wszystkich ośmiu domenach).

W analizie *post hoc* minimalna klinicznie istotna poprawa (MCID) w komponencie PCS oraz MCS wynosiła 5,0 punktów wzrostu od wartości wyjściowej.

Z analizy publikacji wynika, że badanie wykazało w grupie TCZ istotnie statystycznie więcej pacjentów raportujących poprawę jakości życia zależną od zdrowia w wartości równej lub większej niż MCID, względem wartości wejściowej, w porównaniu do grupy PLC.

VIII. Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta – PtGA

Ogólna ocena aktywności choroby w wykonaniu pacjenta sprawdzana była w badaniu z zastosowaniem wizualnej analogowej skali VAS oraz funkcji funkcjonalności fizycznej (HAQ-DI). Pacjenci dokonali powyższej oceny przed rozpoczęciem badania oraz w drugim i w czwartym tygodniu, a następnie co 4 tygodnie.

Pomiary PtGA wykazały w grupie TCZ spadek do wartości ok. $-32,5$ względem pomiaru wejściowego w ok. 24 tygodniu obserwacji. Natomiast w grupie PLC wartości pomiarów PtGA względem wartości wejściowej

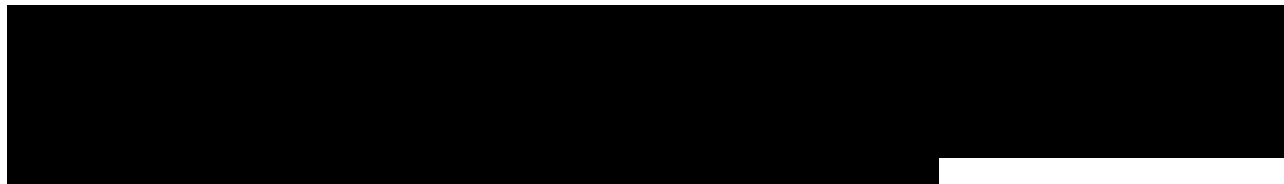
wykazały znaczący spadek do wartości ok. -13 względem pomiaru wyjściowego w 20 tygodniu od rozpoczęcia badania, a następnie wzrost wartości do -8,6 w 24 tygodniu obserwacji (*Strand 2012*).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa TCZ w agresywnym RZS

3.3.2.1.1. TCZ w I linii leczenia biologicznego

Monoterapia

TCZ vs ADA



TCZ vs PLC

W badaniu Nishimoto 2004 ogółem 56%, 59% i 51% pacjentów zareportowało zdarzenia niepożądane odpowiednio w grupach TCZ 8 mg/kg, TCZ 4 mg/kg oraz PLC. Większość zdarzeń była łagodna lub umiarkowana. Najczęściej występowało przeziębienie bez większych różnic pomiędzy grupami (13% w grupie PLC oraz ok. 17% w grupie TCZ 4 mg/kg i 9% w grupie TCZ 8 mg/kg). Nie obserwowano ciężkich infekcji związanych z neutropenią. Reakcje na wlew, definiowane jako jakiegokolwiek zdarzenia w czasie lub po infuzji w dniu podania, stwierdzono u podobnej liczby pacjentów (15%, 13% i 16% pacjentów w grupie PLC, TCZ 4 mg/kg i TCZ 8 mg/kg). Obserwowano także niewielkie wzrosty ciśnienia krwi u 3 pacjentów po podaniu wlewu (przy czym u 2 z nich przed wejściem do badania stwierdzono nadciśnienie).

Nieprawidłowości w wynikach pomiarów laboratoryjnych obserwowano najczęściej u pacjentów w grupie TCZ (u 41%, 57% i 76% pacjentów w grupie PLC, TCZ 4 mg/kg i TCZ 8 mg/kg). W porównaniu do grupy PLC w grupach TCZ często obserwowano wzrost poziomu całkowitego cholesterolu (w tym HDL) oraz triglicerydów. Ogólnie **wzrost poziomu cholesterolu obserwowano u 44%** pacjentów stosujących TCZ w obu dawkach i po pewnym czasie poziom ten ustabilizował się (w czasie trwania otwartej fazy badania, w czasie którego pacjenci otrzymywali tylko 8 mg/kg TCZ). Nie zaobserwowano komplikacji kardiologicznych w związku ze wzrostem stężenia cholesterolu. U 15,6% pacjentów z grup TCZ zaobserwowano **spadek poziomu leukocytów**, przy czym u większości wyniki wróciły do normy po ok. 2 tygodniach terapii. U 2 asymptotycznych pacjentów zidentyfikowano przeciwciała anti-TCZ.

Zgłoszono 5 SAE: 3 w grupach TCZ (w grupie TCZ 8 mg/kg: zgon pacjenta na skutek reaktywacji wirusa Epstein-Barr, hospitalizacja w wyniku alergicznego zapalenia płuc po 3 dawce leku, w grupie TCZ 4 mg/kg: hospitalizacja z powodu infekcji wtórnej do oparzenia) i 2 w grupie PLC (krwotok podpajęczynówkowy oraz złamanie szyjki kości udowej) (*Nishimoto 2004*).

Jak opisano w części dotyczącej skuteczności, pacjenci z badania Nishimoto 2004, po zakończeniu 3-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej, oferowane mieli wejście do **5-letniej fazy otwartej badania STREAM**, w którym wszystkim podawano TCZ w dawce 8 mg/kg. Ogółem, do badania STREAM weszło 143 z 163 pacjentów badania Nishimoto 2004, a 5-letni okres obserwacji ukończyło 94 (66%) z nich. **Z powodu zdarzeń niepożądanych wycofały się 32 osoby (22%).**

SAE raportowane były przez prawie 54% pacjentów (27,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat), przy czym najczęstszymi były zabiegi chirurgiczne związane z RZS (14%). Poza tym często zgłaszano zaburzenia mięśniowo-szkieletowe uznane za niezwiązane z TCZ (w tym złamania, zwichnięcia). Jeden pacjent rozwinął ostrą reakcję na wlew. **Ciężkie infekcje zgłoszono u 17,5%** pacjentów (5,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat) i najczęściej były to: zapalenie płuc, wirus półpaśca, ciężkie zapalenie oskrzeli oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek. Zareportowano również złośliwe zmiany nowotworowe u 4 pacjentów: rak pęcherza, piersi, jelita grubego oraz brodawczak.

Średnie stężenie całkowitego cholesterolu po posiłku wzrosło po rozpoczęciu leczenia, a następnie ustabilizowało się (średnia wartość 185 mg/dl na wejściu do badania, 220 mg/dl w 12 miesiącu; 214 mg/dl w 60 miesiącu). Ogółem 112 pacjentów miało zwiększony poziom cholesterolu przynajmniej raz, z czego 15 miało nieprawidłowe wyniki już na wejściu do badania. Prawie 35% pacjentów leczono statynami, przy czym 2 z nich leczenie to rozpoczęło przed wejściem do badania. Nie obserwowano zaburzeń kardiologicznych w

czasie stosowania TCZ oprócz jednej niedokrwiennej choroby serca u pacjenta, u którego poziom cholesterolu wzrósł w czasie podawania TCZ, bez leczenia statynami.

Obserwowano również zazwyczaj nieznaczne spadki poziomu neutrofilii oraz wzrosty stężeń enzymów wątrobowych, często w granicach normy i przejściowe.

TCZ+PLC vs MTX+PLC

W publikacji *Maini 2006* opisującej badanie CHARISMA brak jest wykazu zdarzeń niepożądanych. Przedstawiono natomiast informacje o liczbie pacjentów doświadczających przynajmniej jedno AE danego typu. I tak, w odniesieniu do dawki TCZ ocenianej w niniejszym raporcie (8 mg/kg przyjmowało 52 pacjentów) vs MTX (u 49 pacjentów) widoczny jest pewien wzrost liczby osób doświadczających przynajmniej jednego AE ogółem (odpowiednio 31 i 23) oraz przynajmniej jednego AE związanego z leczeniem (odpowiednio u 15 i 9). Publikacja podaje również zbiorcze informacje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do wszystkich badanych dawek TCZ zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z MTX, m.in. wskazuje, że najczęstszymi zdarzeniami były **infekcje** (mieszane wirusowe i bakteryjne), **zaburzenia mięśniowoszkieletowe** (głównie związane z RZS) oraz **zaburzenia przewodu pokarmowego** (różnego typu, przy czym częściej występowały w grupie TCZ niż MTX), wysypka, świąd i rumień.

Zaobserwowano 6 reakcji anafilaktycznych w grupach stosujących TCZ w innych dawkach niż 8 mg/kg, zazwyczaj w monoterapii. Podobnie, u 25 pacjentów stosujących TCZ w dawkach innych niż 8 mg/kg zaobserwowano przeciwciała anti-TCZ, ale u żadnego pacjenta z grupy stosującej TCZ w dawce 8 mg/kg w monoterapii lub terapii skojarzonej z MTX.

Obserwowano zależne od TCZ **wzrosty poziomu ALT** i w mniejszym stopniu AST, przy czym nieprawidłowości te zazwyczaj wracały do normy po ok. 2 miesiącach od ostatniego podania wlewu. Dawka 8 mg/kg TCZ powodowała znaczne wzrosty poziomu ALT względem wartości wejściowych w 2 tygodniu badania zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z MTX, przy czym nie zaobserwowano takich wzrostów w grupie stosującej MTX. Ogółem, 127 pacjentów leczonych TCZ w czasie trwania badania doświadczyło wzrostu ALT równego lub większego niż górna granica normy i 112 z nich wykazało wyniki prawidłowe w czasie wizyt *follow-up*. 18 pacjentów leczonych TCZ wykazało poziom ALT > 100 IU/l.

Podobnie, w odniesieniu do poziomu **bilirubiny**, wzrastał on stopniowo w czasie badania u pacjentów leczonych TCZ, zazwyczaj powracał do normy w czasie wizyt *follow-up* i nieprawidłowość ta nie była typowa dla grupy otrzymującej MTX. Nie zaobserwowano korelacji między wzrostem poziomu ALT i bilirubiny.

Obserwowano umiarkowane **wzrosty średniego poziomu całkowitego cholesterolu po posiłku, HDL oraz triglicerydów** u pacjentów stosujących TCZ – wartości te wzrastały na początku badania, a następnie stabilizowały się.

Raportowano również **spadki poziomu neutrofilii w grupach stosujących TCZ**, przy czym wartości zazwyczaj powracały do normy po zakończeniu podawania leku. Redukcja poziomu neutrofilii widoczna była w 14 tygodniu badania w grupie monoterapii TCZ 8 mg/kg u 47% pacjentów, a w grupie TCZ 8 mg/kg skojarzonej z MTX – u 43%. Nie stwierdzono związku dodania MTX do TCZ w częstości występowania neutropenii, brak było również korelacji neutropenii z występowaniem infekcji (*Maini 2006*).

Publikacja *Nishimoto 2009* opisująca badanie SATORI donosi, że w grupie TCZ zdarzeń niepożądanych ogółem doświadczyło prawie 92% pacjentów, w czasie gdy w grupie MTX – prawie 72%. Ciężkie zdarzenia występowały u dość porównywalnej liczby osób i stan zdrowia pacjentów uległ poprawie po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. **Najczęściej obserwowano zapalenie nosogardzieli** (w grupie TCZ – 18% pacjentów, w grupie MTX – prawie 11%) i jamy ustnej (w grupie TCZ – 11,5%, w grupie MTX – 0%). Tabela poniżej przedstawia AE występujące u pacjentów badania.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane w badaniu SATORI

Zdarzenie niepożądane	TCZ 8 mg/kg + PLC, n=61 (%)	MTX+PLC, n=64 (5%)
AE ogółem	56 (92)	46 (72)
SAE	4 (6,6)	3 (4,7)
AE u >5% pacjentów		
Zapalenie nosogardzieli	11 (18,0)	7 (10,9)
Zapalenie jamy ustnej	7 (11,5)	0
Hiperlipidemia	4 (6,6)	1 (1,6)

Ból głowy	4 (6,6)	2 (3,1)
Wysypka	4 (6,6)	2 (3,1)
Biegunka	4 (6,6)	1 (1,6)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	3 (4,9)	4 (6,3)
Nieprawidłowości w wynikach pomiarów laboratoryjnych	56%	23%

U 7 pacjentów z grupy TCZ zaobserwowano **8 reakcji na podanie wlewu**. Reakcje te w większości były łagodne i wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie.

W grupie TCZ często obserwowano **wzrosty poziomu całkowitego cholesterolu** (36% pacjentów), **triglicerydów** (20%) i **LDL** (28%) po posiłku. Poziomy wzrastały do 4 tygodnia, a następnie pozostawały ustabilizowane. Zmiany te najczęściej były w stopniu 1 nasilenia. Doszło także do wzrostów poziomu HDL. Do 16 tygodnia badania **wzrastały także poziomy ALT, AST oraz bilirubiny**, później były stabilne. Miały również zazwyczaj 1 stopień nasilenia (*Nishimoto 2009*).

Publikacja *Nishimoto 2007* opisująca badanie SAMURAI donosi, że w grupie TCZ 8 mg/kg, 89% badanych obserwowało zdarzenia niepożądane, natomiast w grupie kontrolnej – 82%. **Zapalenie nosogardzieli było najczęściej** wskazywanym zdarzeniem niepożądanym. Ciężkie zdarzenia niepożądane były raportowane u 18% i 13%, odpowiednio w grupie TCZ i grupie DMARD. W grupie TCZ 8 mg/kg najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (12 przypadków) były odpowiednio zapalenie płuc (3 pacjentów, 1,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (2 pacjentów, 1,3%), cellulitis gronkowcowy (1 pacjent, 0,6%) oraz zapalenie żołądka i jelit, półpasiec, opryszczka, ropień odbytu oraz jedno zakażenie o nieznannej etiologii (każde z wymienionych zdarzeń niepożądanych wystąpiło u odpowiednio 1 pacjenta, 0,6%). W grupie przyjmującej DMARD wystąpiło 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym u 3 pacjentów raportowano zapalenie żołądka i jelit (2,1%), u 2 pacjentów zapalenie płuc (1,4%) oraz odpowiednio zakażenie górnych dróg oddechowych, półpasiec oraz sepsę, każde zdarzenie wystąpiło u jednego pacjenta (0,7%).

Zaraportowano wystąpienie 3 nowotworów w grupie TCZ, dwa przypadki nowotworu piersi oraz jeden nowotwór okrężnicy. Nie stwierdzono obecności nowotworów w grupie DMARD.

Obserwowano wzrost w poziomie cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL u odpowiednio 38%, 17% i 26% w grupie TCZ. Monoterapia TCZ również spowodowała wzrost poziomu cholesterolu HDL u 24% pacjentów.

TCZ+MTX vs PLC+MTX

Publikacja *Smolen 2008* opisująca badanie OPTION donosi, iż więcej pacjentów z grupy TCZ 8 mg/kg obserwowało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Stosunek wszystkich infekcji raportowanych w grupie przyjmującej 4 mg/kg TCZ wyniósł 98,7 na 100 pacjento-lat, 101,9 na 100 pacjento-lat w grupie przyjmującej 8 mg/kg TCZ oraz 96,1 na 100 pacjento-lat w grupie placebo.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane w badaniu OPTION

Zdarzenie niepożądane	TCZ 8 mg/kg + MTX, n=206 (%)	PLC+MTX, n=204 (%)
Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane	143 (69)	129 (63)
SAE	13 (6)	12 (6)
AE u >5% pacjentów		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	66 (32)	56 (27)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	48 (23)	44 (22)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej	25 (12)	33 (16)
Zaburzenia w skórze i tkance podskórnej	37 (18)	15 (7)
Zaburzenia w wartościach badań laboratoryjnych	30 (15)	11 (5)

Zatrucia, komplikacje związane z procedurą	22 (11)	14 (7)
Zaburzenia w pracy układu oddechowego	16 (8)	11 (5)
Zaburzenia w układzie naczyniowym	12 (6)	10 (5)

U 12 pacjentów (6%) w grupie TCZ 4 mg/kg, 21 pacjentów (10%) w grupie TCZ 8 mg/kg oraz 8 pacjentów (4%) w grupie kontrolnej obserwowano **wzrost w stężeniu AIAT** 3-krotnie ponad normalny poziom. Stężenie to stabilizowało się w trakcie trwania badania bądź w momencie jego przerwania.

W grupach przyjmujących TCZ raportowano **wzrost wartości średnich stężeń cholesterolu całkowitego, HDL, LDL** od początku trwania badania; wartości te nie uległy zmianie w grupie przyjmującej placebo. Wzrost w wartości cholesterolu całkowitego >6,2 mmol/l odnotowywany był częściej w grupach przyjmujących TCZ (odpowiednio u 55 pacjentów (26%) w grupie TCZ 4 mg/kg, 43 (21%) w grupie TCZ 8 mg/kg, 7 (3%) w grupie PLC). Wzrost w poziomie HDL powyżej 30% od wartości początkowej odnotowano u 16 (8%) w grupie TCZ 4 mg/kg, 34 (17%) w grupie TCZ 8 mg/kg oraz 10 (5%) w grupie PLC.

W badaniu OPTION obserwowano również **spadek w średnim poziomie neutrofilii** (w obrębie wartości normalnych) w obu grupach TCZ; efekt był bardziej stabilny w grupie TCZ 8 mg/kg. Przemijające zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej dolnej granicy normy obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących TCZ, aniżeli pacjentów przyjmujących PLC (37 pacjentów w grupie TCZ 4 mg/kg, 67 pacjentów w grupie TCZ 8 mg/kg, 4 pacjentów w grupie PLC). (Smolen 2008)

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w grupach TCZ, niż w grupie PLC (odpowiednio 90 (43%) w grupie TCZ 4 mg/kg, 96 (47%) w grupie TCZ 8 mg/kg, 61 (30%) w grupie PLC).

Jedenaście ciężkich infekcji raportowanych w trakcie badania OPTION zostało uznanych za ciężkie zdarzenia niepożądane. Osiem spośród nich uznano za prawdopodobnie powiązane ze stosowaniem leczenia. Trzy niepowiązane zdarzenia objęły ropień jajnika w 10 tygodniu w grupie PLC, niezbyt żołądka i jelit w grupie TCZ 4 mg/kg oraz ropniaka w 14 tygodniu trwania badania w grupie TCZ 8 mg/kg.

Głównymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do wycofania pacjentów z badania były **ciężkie infekcje** (1 pacjent w grupie 4 mg/kg TCZ, 2 pacjentów w grupie 8 mg/kg TCZ, 1 pacjent w grupie PLC) oraz **nieprawidłowe wyniki w badaniach czynności wątroby** (6 pacjentów w grupie 4 mg/kg TCZ, 7 pacjentów w grupie 8 mg/kg TCZ oraz 1 pacjent w grupie PLC). Spośród 11 pacjentów, którzy zostali wycofani z badania (z grup TCZ) z powodu podniesionego poziomu AIAT, u czterech pacjentów raportowano stężenia podniesione 3 do 5 razy ponad górny prawidłowy poziom. Dwóch pacjentów w grupie TCZ 4mg/kg przerwało leczenie ze względu na podwyższony 2,8-krotnie poziom stężenia bilirubiny.

W publikacji *Kremer 2011* opisującej badanie LITHE większość zdarzeń niepożądanych została sklasyfikowana jako łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi oraz ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje.

W badaniu LITHE raportowano 16 zmian nowotworowych, w tym 8 guzów litych, 5 nieczerniakowatych nowotworów skóry, jeden nowotwór *in situ* oraz dwa niesklasyfikowane nowotwory. Spośród guzów litych, jeden obserwowano w grupie TCZ 8 mg/kg, 5 w grupie TCZ 4 mg/kg, jeden w grupie PLC oraz jeden u pacjenta otrzymującego terapię ratunkową.

Sześciu pacjentów otrzymujących TCZ 4 mg/kg doświadczyło niepożądanych reakcji na wlew; spośród nich **4 uznane były za ciężkie reakcje anafilaktyczne** (większość obserwowana była w trakcie przeprowadzania 2 bądź 3 wlewu).

W trakcie trwania badania raportowano 6 zgonów, 2 w grupie kontrolnej (1 pacjent zmarł z powodu zatorowości płucnej w trakcie terapii ratunkowej TCZ 4 mg/kg w połączeniu z MTX; 1 z powodu ziarniniaka Wegenera) oraz 4 w grupie TCZ 8 mg/kg (odpowiednio 1 z powodu krwotoku mózgowego, zakażenia przewodu pokarmowego, odoskrzelowego zapalenia płuc oraz sepsy). W badaniu LITHE opisanym w publikacji *Kremer 2011*, raportowano zmiany w wynikach parametrów laboratoryjnych, m.in. **obniżenie poziomu neutrofilii, wzrost poziomu enzymów wątrobowych oraz profilu lipidowego**. Średnie wartości cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz triglicerydów wzrastały w trakcie trwania badania we wszystkich grupach uwzględnionych w badaniu. Klinicznie znaczący wzrost w poziomie cholesterolu całkowitego (≥ 240 mg/dl) oraz poziomu LDL (≥ 100 mg/dl) był częściej raportowany w grupach TCZ. 31 pacjentów w grupach TCZ otrzymało leki obniżające poziom lipidów, których stosowanie skutkowało obniżeniem poziomu LDL.

TCZ+LMPCH vs PLC+LMPCH

W publikacji *Yazici 2011* opisującej badanie ROSE brak jest tabelarycznego wykazu zdarzeń niepożądanych. Przedstawiono natomiast informacje o liczbie pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi. Przedstawiono również liczbę zdarzeń prowadzących do wykluczenia z badania oraz liczbę zdarzeń, które prowadziły do modyfikacji dawki bądź przerwania badania.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane w badaniu ROSE

Zdarzenie niepożądane	TCZ 8 mg/kg + DMARD, n=409 (%)	PLC+DMARD, n=205 (%)
AE ogółem	290 (70,9)	122 (59,5)
SAE	30 (7,3)	11 (5,4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wykluczenia z badania	27 (6,6)	8 (3,9)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki/przerwania badania	53 (13,0)	12 (5,9)
Zgony	3*	0

*dwa spośród trzech zgonów uznane zostały za wynik leczenia, w pierwszym przypadku zgon spowodowała sepsa, natomiast w drugim udar krwotoczny, trzeci zgon nie został powiązany ze stosowanym leczeniem (miażdżyca tętnic wieńcowych)

W badaniu ROSE najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanym (występującym u ponad 5% pacjentów) były **zakażenia górnych dróg oddechowych** (7,6% w grupie TCZ, 4,9% w grupie PLC), zakażenia dróg moczowych (5,9% w grupie TCZ, 5,4% w grupie PLC), biegunki (6,1% TCZ, 4,9% PLC) oraz pogorszenie RZS (2,2% TCZ, 8,3% PLC).

Dwunastu pacjentów w grupie TCZ 8 mg/kg oraz jeden pacjent w grupie PLC doświadczyło ciężkich infekcji. W grupie TCZ najczęściej wskazywanymi przez pacjentów infekcjami był cellulitis (3 pacjentów; 0,7%) oraz zapalenie płuc (3 pacjentów; 0,7%). W trakcie badania raportowano 7 nowotworów, 4 w grupie przyjmującej TCZ i 3 w grupie PLC. W grupie TCZ stwierdzono jeden złośliwy nowotwór oka (zgłoszony w 146 dniu od pierwszej infuzji) oraz jeden tłuszczak na kątnicy oka (niezłośliwy, zgłoszony w 97 dniu). Obydwa zdarzenia odnotowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane. Pozostałych 2 (nowotwór podstawnokomórkowy oraz nowotwór skóry) nie uznano za ciężkie zdarzenia niepożądane. W grupie PLC odnotowano jeden nieczerniakowy nowotwór skóry, jednego chłoniaka oraz nowotwór nerki. Wszystkie wymienione nowotwory zostały sklasyfikowane jako ciężkie zdarzenia niepożądane.

W grupie TCZ **średnie wartości AIAT, AST oraz bilirubiny całkowitej wzrastały** do 4 tygodnia trwania badania, a następnie pozostawały na osiągniętym poziomie do ok. 24 tygodnia trwania badania. W grupie przyjmującej TCZ odnotowano więcej zmian w poziomie ALT oraz AST aniżeli w grupie przyjmującej PLC.

Raportowano również **spadki poziomu neutrofilii w grupach stosujących TCZ**. Średni poziom neutrofilii zmniejszył się w grupie TCZ 8 mg/kg z $5,73 \cdot 10^9/l$ na początku badania do $4,27 \cdot 10^9/l$ w 4 tygodnia trwania badania. W 24 tygodniu poziom neutrofilii wynosił średnio $3,75 \cdot 10^9/l$ w grupie TCZ 8 mg/kg. W grupie PLC stwierdzono niewielką zmianę poziomu neutrofilii w czasie trwania badania. W grupie TCZ 27,9% pacjentów miało niższy niż normalny niższy poziom neutrofilii ($1,96 \cdot 10^9/l$) w porównaniu z 4% pacjentów z grupy PLC.

Raportowano **wzrost średnich wartości cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz triglicerydów** w grupie TCZ 8 mg/kg od początku, aż do końca trwania badania. W grupie PLC raportowano niewielkie zmiany w stężeniach powyżej wymienionych parametrów w czasie.

W publikacji *Genovese 2008* opisującej badanie TOWARD, ogólna liczba zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie TCZ 8 mg/kg (73%) w porównaniu z 61% w grupie PLC. Większość zdarzeń była łagodna lub umiarkowana. W grupie TCZ 8 mg/kg częściej raportowano infekcje (37%) aniżeli w grupie kontrolnej (32%). Najczęściej obserwowanymi infekcjami, były **zakażenia górnych dróg oddechowych** (12% vs 10%) oraz zakażenia skóry oraz tkanki podskórnej (5% vs 3%). Ciężkie infekcje raportowano częściej w grupie TCZ 8 mg/kg niż w grupie kontrolnej (3% vs 2%). Pięć spośród ciężkich infekcji poprowadziło do przerwania terapii: gronkowcowy cellulitis, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz sepsa w grupie TCZ oraz 2 przypadki zapalenia płuc w grupie kontrolnej.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane w badaniu TOWARD

Zdarzenie niepożądane	TCZ 8 mg/kg + DMARD, n=802 (%)	PLC+DMARD, n=414 (%)
AE ogółem	584 (72,8)	253 (61,1)

SAE	54 (6,7)	18 (14,3)
AE u >5% pacjentów		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	300 (37,4)	131 (31,6)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	167 (20,8)	61 (14,7)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej	104 (13,0)	74 (17,9)
Zaburzenia układu nerwowego	93 (11,6)	36 (8,7)
Zaburzenia w wartościach badań laboratoryjnych	94 (11,7)	11 (2,7)
Zaburzenia ogólne	66 (8,2)	30 (7,2)
Zatrucia, komplikacje związane z procedurą	63 (7,89)	29 (7,0)
Zaburzenia w pracy układu oddechowego	69 (8,6)	21 (5,1)
Zaburzenia w układzie naczyniowym	54 (6,7)	21 (5,1)
Zgon	2 (<1)	2 (<1)

W grupie TCZ 8 mg/kg raportowano jedną reakcję anafilaktyczną, niezagrażającą życiu pacjenta (pacjent został wycofany z badania). Jeden pacjent z tej grupy został również wycofany z badania ze względu na nadwrażliwość na badany produkt leczniczy.

W badaniu TOWARD obserwowano również **spadek w poziomie neutrofilii w grupie przyjmującej TCZ** z wysokich wartości początkowych do normalnych wartości końcowych (>1,500-1,800 komórek/mm³). Większość nieprawidłowości w poziomie neutrofilii raportowanych w badaniu sklasyfikowano jako neutropenie 1, 2 oraz 3 stopnia. W badaniu nie powiązano niskiego poziomu neutrofilii z występowaniem zdarzeń niepożądanych w postaci infekcji.

W grupie TCZ 8 mg/kg częściej obserwowano **wzrost w poziomie ALT bądź ALT/AST**. Największy średni wzrost w poziomie aminotransferaz wątrobowych obserwowany był w drugim tygodniu po każdej infuzji.

W publikacji *Genovese 2008* opisano również **wzrost w średnich wartościach lipidów** obserwowany w grupie TCZ 8 mg/kg. Podwyższony poziom lipidów utrzymywał się przez cały czas trwania badania (do 24 tygodnia), dla cholesterolu całkowitego 0,8 mmol/litr, dla HDL 0,1 mmol/l, dla LDL 0,5 mmol/l. Wzrost wartości cholesterolu całkowitego w 24 tygodniu trwania badania raportowano u 23% pacjentów w grupie TCZ 8 mg/kg oraz u 5,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Wzrost w poziomie LDL z <160 mg/dl (wartość początkowa) do ≥160 mg/dl w 24 tygodniu trwania badania obserwowano u 16% pacjentów w grupie TCZ oraz 3% w grupie PLC. Poprawa w poziomie HDL z <60 mg/dl (wartość początkowa) do ≥60 mg/dl (wartość w 24 tygodniu) była również bardziej zauważalna w grupie z TCZ, aniżeli w grupie kontrolnej (odpowiednio 15% i 6%). W grupie TCZ 8 mg/kg od 6 tygodnia trwania badania raportowano również wzrost średniej wartości apolipoproteiny A-I (Apo A-I) oraz wartości Apo B. Nie odnotowano jednakże zmiany w stosunku Apo B/Apo A u większości pacjentów w grupie TCZ. Co więcej, 7% pacjentów w grupie TCZ oraz 5% pacjentów w grupie kontrolnej doświadczyło >30% spadku w stosunku Apo B/Apo A.

3.3.2.1.2. TCZ w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego

Tabela poniżej przedstawia zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu RADIATE oceniającym zastosowanie TCZ+MTX w II i kolejnych liniach leczenia biologicznego.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane w badaniu RADIATE.

Zdarzenia niepożądane	TCZ 8 mg/kg + MTX N=175		TCZ 4 mg/kg + MTX N=163		MTX N=159	
	n	%	n	%	n	%
Ogółem AE	147	84,00	142	87,12	129	81,13
O ostrym nasileniu	24	13,71	22	13,50	31	19,50
Związane z leczeniem	111	63,43	107	65,64	86	54,09

SAE ogółem	11	6,29	12	7,36	18	11,32
SAE związane z leczeniem	5	2,86	3	1,84	3	1,89
Ciężkie infekcje	8	4,57	3	1,84	5	3,14
Prowadzące do przerwania badania	10	5,71	10	6,13	8	5,03
Prowadzące do modyfikacji dawki leku	12	6,86	24	14,72	13	8,18
Zgon	0	0	0	0	0	0
AE w klasach u >5% pacjentów						
Infekcje i infestacje	86	49,14	76	46,63	66	41,51
Zaburzenia przewodu pokarmowego	64	36,57	53	32,52	31	19,50
Choroby skóry i tkanki podskórnej	38	21,71	50	30,67	23	14,47
Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	27	15,43	34	20,86	34	21,38
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	32	18,29	32	19,63	27	16,98
Inne uogólnione zaburzenia albo reakcje w miejscu podania	21	12,00	26	15,95	23	14,47
Zaburzenia oddechowe	21	12,00	24	14,72	21	13,21
Urazy, zatrucia i powikłania procedur	19	10,86	11	6,75	16	10,06
Odchylenia w badaniach laboratoryjnych	14	8,00	20	12,27	9	5,66
Zaburzenia ze strony układu krążenia	14	8,00	18	11,04	8	5,03
Zaburzenia psychiatryczne	13	7,43	16	9,82	6	3,77
Zaburzenia oka	11	6,29	11	6,75	3	1,89
Zaburzenia przemiany materii i odżywiania	9	5,14	7	4,29	7	4,40
Zaburzenia hematologiczne	9	5,14	4	2,45	4	2,52
SAE w klasach u >1% pacjentów						
Infekcje i infestacje	8	4,6	3	1,8	5	3,1
Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1	0,57	2	1,23	5	3,14
Zaburzenia przewodu pokarmowego	2	1,1	2	1,2	2	1,3
Zmiany gospodarki lipidowej						
Całkowity cholesterol, mmol/l						
Na wejściu do badania, średnia (SD)	5,09(1,07)	-	4,96(1,12)	-	4,92(0,99)	-
W 24 tygodniu, średnia (SD)	5,99(1,25)	-	5,38(1,09)	-	4,99(1,07)	-
HDL						
Bez zmian	112	64,7	100	61,3	104	65,0
Wzrost do ≥60 mg/dl	29	16,6	22	13,5	6	3,8
LDL						
Bez zmian	90	51,4	76	46,6	104	65,0
Wzrost do ≥160 mg/dl	21	12,0	25	15,3	6	3,8

Niewiele wykazano SAE (6% - 7% w grupach TCZ+MTX i ok. 11% w grupie MTX) i były one głównie związane z powikłaniami RZS. W grupach TCZ+MTX więcej niż w grupie MTX o ok. 10% było zdarzeń związanych z leczeniem. Ciężkich infekcji było również niewiele (8 w grupie TCZ 8 mg/kg+MTX, 3 w grupie TCZ 4 mg/kg+MTX i 5 w grupie MTX). W grupach TCZ+MTX odnotowywano częściej ok. 15% niż w grupie MTX **zaburzenia ze strony układu pokarmowego**.

Reakcje na wlew (pojawiające się w czasie lub w 24 godziny po wlewie) pojawiły się u 9,1% (TCZ 8 mg/kg+MTX), 9,8% (TCZ 4 mg/kg+MTX) i 6,3% (MTX) pacjentów, co doprowadziło do wycofania jednej osoby z grupy TCZ 8 mg/kg+MTX i jednej z grupy MTX. Większość z tych reakcji była przejściowa, nie stwierdzono anafilaksji.

Do maksymalnie **30% pacjentów w grupie TCZ 8 mg/kg+MTX miało przejściowe spadki poziomu neutrofilii** w jakimś momencie terapii (w grupie MTX – 1,0%). Większość z nich była zaburzeniami w stopniu 1 lub 2, ale 4 pacjentów z grupy TCZ 8 mg/kg+MTX oraz 1 z grupy TCZ 4mg/kg+MTX wykazało neutropenię w stopniu 4 i zostało wycofanych z badania. 4 pacjentów z grupy TCZ 8 mg/kg+MTX oraz 1 z grupy TCZ

4 mg/kg+MTX miało neutropenię w stopniu 3. Maksymalnie 2,5% pacjentów stosujących TCZ (w grupie TCZ 4 mg/kg+MTX) miało wzrost ALT od wartości normalnej na wejściu do badania do ponad trzy-pięciokrotnie większej niż górna granica normy (w grupie MTX – 1,0%). Zmiany te były zazwyczaj przejściowe.

W odniesieniu do **poziomu cholesterolu**, średnio po 24 tygodniach terapii w grupie TCZ 8 mg/kg+MTX **doszło do wzrostu o ok. 0.9 mmol/l** względem wartości wejściowej (w grupie TCZ 4mg/kg+MTX – o ok. 0,4 mmol/l), podczas gdy w grupie MTX wzrost ten był bardzo nieznaczny. Pacjenci stosujący **TCZ mieli większy niż 30% wzrost indeksu LDL/HDL**: ok. 22% w grupie TCZ 8 mg/kg+MTX, ok. 19% w grupie TCZ 4 mg/kg i ok. 10% w grupie MTX. W czasie badania nie stwierdzono chorób niedokrwienych serca wśród osób stosujących TCZ.

3.3.3.1. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa TCZ w agresywnym RZS

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego RoActemra ustaloną w oparciu o wyniki badań prowadzonych nad lekiem, w tym tych włączonych do analizy, bardzo często występującymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) są zakażenia górnych dróg oddechowych oraz hipercholesterolemia (łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych). Do częstych zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec), zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, świąd, pokrzywka), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie tętnicze), zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, neutropenia), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości), zaburzenia oka (zapalenie spojówek), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel, duszności) (*ChPL RoActemra*).

European Public Assessment Report dla RoActemra (EPAR RoActemra) przedstawia zapisy Planu Zarządzania Ryzykiem zawierającego Plan Minimalizacji Ryzyka, zatem działania, jakie podmiot odpowiedzialny dla leku RoActemra musi wdrożyć w momencie wprowadzenia go na rynek w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia pewnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania tocilizumabu. Działania te obejmują między innymi programy edukacyjne skierowane do lekarzy i pacjentów oraz karty ostrzegawcze wydawane pacjentom na temat ryzyka ciężkich infekcji, zapalenia uchyłków okrężnicy i powikłań, poważnych reakcji nadwrażliwości (wszystkie trzy określane są jako istotne zidentyfikowane ryzyko) oraz neutropenii.

W aktualizacji EPAR z 2010 roku przedstawiono wyniki badań nad bezpieczeństwem stosowania tocilizumabu w otwartych przedłużeniach badań klinicznych: w badaniu LITHE w otwartej fazie badania wszyscy chorzy otrzymywali dawkę 8 mg/kg (wcześniej jedna grupa chorych otrzymywała tocilizumab w dawce 4 mg/kg). W porównaniu z pierwszym rokiem obserwacji, profil bezpieczeństwa leczenia u chorych, którzy otrzymywali pierwotnie 8 mg/kg tocilizumabu, w drugim roku badania nie zmienił się. Z kolei w grupie, która pierwotnie otrzymywała 4 mg/kg po zwiększeniu dawki doszło do wzrostu występowania działań niepożądanych oraz nasilenia nieprawidłowych zmian w badaniach laboratoryjnych. Ogółem jednak w całej populacji otrzymującej tocilizumab całkowity wskaźnik występowania działań niepożądanych wynosił 332,2 na 100 osobołat, co jest wynikiem porównywalnym do tego, który był raportowany wcześniej. Z tego 112,8 na 100 osobołat działań niepożądanych uważanych jest za bezpośrednio związane z leczeniem (*EPAR RoActemra, Zmiana EPAR*).

Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, a także Europejskiej Agencji Leków analitycy AOTM zidentyfikowali komunikat bezpieczeństwa z grudnia 2010 roku. **Komunikat donosił o ciężkiej reakcji anafilaktycznej** po kolejnym podaniu tocilizumabu u dorosłego pacjenta chorującego na RZS, który dostawał również prednizon i leflunomid. Po 24 godzinach od zastosowania leku pacjent zmarł. ChPL dla RoActemra została odpowiednio zaktualizowana o nowe dane m.in. w punkcie dotyczącym specjalnych środków ostrożności oraz działań niepożądanych (*Komunikat*).

Ponadto, wg Prescrire, stosowanie tocilizumabu, który jest lekiem immunosupresyjnym, niesie za sobą ryzyko poważnych infekcji, zaburzeń hematologicznych (neutropenia, trombocytopenia), krwawień z przewodu pokarmowego, zaburzeń funkcji wątroby oraz ogólnoustrojowych i miejscowych reakcji związanych z infuzją. Działania niepożądane związane z długotrwałą terapią tocilizumabem są nieznanne, szczególnie ryzyko wystąpienia nowotworu. Stosowanie tocilizumabu niesie za sobą ryzyko wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450. Z powodu potencjalnego nasilenia i częstości reakcji na infuzję tocilizumabu, lek powinien być podawany w szpitalu.

3.3.4. Porównania pośrednie w I linii leczenia – TCZ vs ETN, TCZ+MTX vs ADA+MTX, TCZ+MTX vs ETN+MTX, TCZ+MTX vs INF+MTX

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących TCZ z ETN, TCZ w skojarzeniu z MTX z ADA w skojarzeniu z MTX, TCZ w skojarzeniu z MTX z ETN w skojarzeniu z MTX, a także TCZ w skojarzeniu z MTX z INF w skojarzeniu z MTX, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównań pośrednich dla analizowanej interwencji i tych komparatorów poprzez wspólny, wykorzystywany w badaniach nad nimi, komparator [REDACTED]

Monoterapia

Konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego dotyczyła porównania TCZ z ETN, [REDACTED]

TCZ vs ETN

Zgodnie z aktualnym ChPL dla ETN, zalecana dawka produktu leczniczego dla dorosłych chorych na RZS wynosi 25 mg dwa razy w tygodniu. Takie samo dawkowanie wskazane jest w obecnie funkcjonującym Programie Lekowym dla ETN.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z TCZ, wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne nad tą substancją - Moreland 1997 i Moreland 1999 (odnośnie do 3 miesiąca terapii) oraz TEMPO (odnośnie do 6 miesiąca terapii).²

² [REDACTED]

Tabela 32. Charakterystyka badań nad ETN włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z TCZ, monoterapia, I linia.

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
Moreland 1997	Bd Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ETN 0,25 mg na m2 powierzchni ciała N=46	Charakterystyka populacji ETN: - wiek – ETN 0,25 mg – średnia 54 lata ETN 2 mg – średnia 52 lata ETN 16 mg – średnia 52 lata - Czas od rozpoznania RZS – ETN 0,25 mg : < 2 lat: 7%, 2–5 lat: 17%, > 5 lat: 76% ETN 2 mg: < 2 lat: 4%, 2–5 lat: 15% , > 5 lat: 80% ETN 16 mg: < 2 lat: 4%, 2–5 lat: 16%, > 5 lat: 80% - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd	Charakterystyka populacji PLC: - wiek – średnia 55 lata - Czas od rozpoznania RZS – < 2 lat: 11%, 2–5 lat: 18%, > 5 lat: 71% - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba obrzękniętych stawów • Liczba bolesnych stawów • Sztywność poranna • VAS • HAQ • OB, CRP
		Etanercept 2 mg na m2 powierzchni ciała N=46			
		ETN lub PLC podawano podskórnym 2 razy w tygodniu	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) spełnienie kryteriów American Rheumatism Association for rheumatoid arthritis; 3) klasa funkcjonalna I, II, lub III wg American College of Rheumatology; 4) niepowodzenie leczenia od jednego do czterech z następujących LMPCh: hydroksychlorokiną, solami złota w postaci doustnej lub parenteralnej, metotreksatem, azatiopryną, penicylamina i sulfasalazyną; 5) stopień aktywności choroby: 10 lub więcej obrzękniętych stawów, 12 lub więcej bolesnych stawów, jedno z dwóch kryteriów: OB co najmniej 28 mm/h lub CRP większe niż 2,0 mg/dL, lub poranna sztywność przez co najmniej 45 minut. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) leczenie którymś z następujących LMPCh: hydroksychlorokiną, metotreksatem, azatiopryną, penicylamina i sulfasalazyną, na 4 tygodnie przed włączeniem do badania.		
Moreland 1999	Superiority, wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo Wieloośrodkowe, randomizowane,	ETN 10 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu) N=76	Charakterystyka populacji ETN: - wiek – średnia 53 lata - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 11 - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 3,3	Charakterystyka populacji PLC: - wiek – średnia 51 lat - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 12 - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 3,0	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20, ACR50, w 3. i 6. miesiącu (I-rzędowy) • ACR70 • HAQ • CRP • ESR • sztywność poranna • ogólna ocena
		ETN 25 mg (iniekcja podskórna, 2 razy w tygodniu)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR; 2) wiek ≥ 18; 3) przerwanie leczenia azatiopryną, metotreksatem, sulfasalazyną, penicylamina, hydroksychlorochiną albo solami złota podawanymi doustnie bądź w iniekcji, z powodu braku skuteczności leczenia;		

	kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z analizą mITT	N=78 Placebo N=80 Obserwacja: 6 miesięcy	<p>4) pacjenci stosujący LMPCh musieli przejść okres odstawienia leku wynoszący co najmniej 4 tygodnie, zanim rozpoczęli badanie;</p> <p>5) TJC \geq 12, SJC \geq 10; OB \geq 28 mm/h albo CRP \geq 20 mg/L, albo sztywność poranna trwająca co najmniej 45 min;</p> <p>6) pacjenci mogli przyjmować stałe dawki kortykosteroidów (równoważne lub mniejsze niż 10 mg prednizonu) i NLPZ (dawki nie mogły przekraczać dawek zalecanych przez producenta); pacjenci mogli przyjmować leki przeciwbólowe z wyjątkiem 24 godz. przed wykonaniem oceny stawów; pacjenci przyjmujący kortykosteroidy podawane dostawowo musieli odstawić leki na co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) poziom aminotransferazy > 2 razy przekraczający normę, hemoglobina < 85 g/dL, płytki krwi < 125 000/mm³, leukocyty < 3500/mm³; poziom kreatyniny > 176,8 μmol/L (2 mg/dL).</p> <p>Komentarz: pacjenci nie otrzymywali LMPCh.</p>	aktywności choroby szacowana przez pacjenta i lekarza (VAS 0-10)
TEMPO 2004	Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 4,5 U w ocenie ACR-N AUC (test dwustronny z $\alpha = 0,05$ i założonym SD = 14; moc badania = 90 %) Wieloośrodkowe badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z analizą mITT	ETN 25 mg BIW + PLC ETN 25 mg s.c. BIW + MTX 7,5–20 mg p.o. OW MTX 7,5–20 mg p.o. OW + PLC s.c. BIW ETN N=223 MTX N=228 ETN+MTX=231 Obserwacja: 52 tygodnie (obserwacja podstawowa)	<p><u>Charakterystyka populacji ETN:</u></p> <p>- wiek – średnia 52,5 lat (SD: 12,4) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,4) - RF (+): 76 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,4)</p> <p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <p>- wiek – średnia 53,0 lat (SD: 12,8) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,5) - RF (+): 71 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,6)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek \geq 18 lat; 2) RZS trwające od 6 mies. do 20 lat; 3) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR; 4) aktywna postać choroby, która rozwinęła się u dorosłych, zdefiniowana jako SJC \geq 10 i TJC \geq 12 oraz spełniająca \geq 1 z kryteriów: OB \geq 28 mm/godz., CRP \geq 20 mg/l lub poranna sztywność stawów przez \geq 45 minut; 5) niesatysfakcjonująca odpowiedź na terapię \geq 1 DMARD innym niż MTX; 6) osoby wcześniej leczone MTX mogły być włączone do badania, o ile nie wystąpiły u nich klinicznie istotne efekty toksyczne lub brak odpowiedzi na leczenie i nie przyjmowali MTX w okresie 6 mies. przed badaniem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) terapia antagonistami TNF; 2) terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie 6 mies. przed badaniem; 3) przyjmowanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub innego leku biologicznego w okresie 3 mies. przed badaniem; 4) stosowanie jakichkolwiek innych DMARD lub GKS w okresie 4 tygodni przed badaniem; 5) istotna choroba współistniejąca, w tym aktywna infekcja</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas foliowy w dawce 5 mg BIW. Dawka MTX mogła być zwiększona do 20 mg do 8 tyg. jeżeli pacjent miał obrzęknięte lub bolesne stawy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR-N AUC (I-rzędowy PK w 24 tyg.) • TSS (warunkowy I-rzędowy PK) • ACR20, ACR50, ACR70 • DAS < 1,6 • DAS28 • HAQ • EQ-5D • Wyniki badań radiograficznych (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) • AEs związane z leczeniem • SAEs • Wycofanie z badania

W badaniu Moreland 1997 nie określono jego metodyki (nie określono celu/testowanej hipotezy badawczej), a stosowana dawka ETN odbiegała od tej określonej w ChPL (przeprowadzając porównanie pośrednie wnioskodawca brał pod uwagę wyniki dotyczące pacjentów otrzymujących ETN w dawce 16 mg na m² powierzchni ciała, n=44 – jest to dawka najwyższa spośród objętych badaniem, ale niższa niż zarejestrowana, a więc i skuteczność leku może być w związku z tym niższa). Nie przeprowadzono również analizy ITT. Badanie Moreland 1999 było badaniem superiority, włączało natomiast stosunkowo niewielu pacjentów do każdego z ramion (ETN N=78, PLC N=80).

Badanie TEMPO 2004 włączało stosunkowo dużą liczbę pacjentów do każdego z ramion (ETN N=231, PLC N=228). Jako kryterium włączenia wskazano niesatysfakcjonującą odpowiedź na terapię ≥ 1 DMARD **innym niż MTX**. Natomiast w badaniu SATORI, dotyczącym TCZ i wykorzystanym do porównań pośrednich z ETN, kryterium włączenia była **nieadekwatna odpowiedź na leczenie MTX**. Różnica ta podważa zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem MTX jako wspólnego komparatora, a tym samym wyniki uzyskane dla 6 miesięcy terapii zdaniem **analityka AOTM należy uznać za niewiarygodne (patrz pkt 4.4. w ramach analizy ekonomicznej)**.

Wyniki porównań pośrednich TCZ vs ETN wg wnioskodawcy są następujące



Leczenie skojarzone

TCZ+MTX vs ADA+MTX

Zgodnie z aktualnym ChPL dla ADA, zalecana dawka produktu leczniczego dla dorosłych chorych na RZS wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z TCZ, wnioskodawca włączył 4 badania kliniczne nad tą substancją: ARMADA, Keystone 2004 (DE019), Kim 2007 oraz STAR 2003. Wspólną grupą referencyjną był metotreksat. Tabela poniżej przedstawia charakterystykę tych badań oraz populacji włączonych.

Tabela 33. Charakterystyka badań nad ADA włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z TCZ, leczenie skojarzone, I linia

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
ARMADA 2003	<p>Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 35% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p> <p>Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z analizą mITT</p>	<p>ADA 40 mg s.c. EOW + MTX vs PLC + MTX</p> <p>ADA N=67 PLC N=62</p> <p>Obserwacja: 24 tygodnie</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ADA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek – średnia 57,2 lat (SD: 11,4) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 12,2 (SD: 11,1) - RF (+): 269,3 (390,0) - średnia liczba DMARD: 2,9 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek – średnia 56,0 lat (SD: 10,8) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 11,1 (SD: 8,0) - RF (+): 321,2 (518,2) - średnia liczba DMARD: 3,0 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rz. PK), ACR50 oraz ACR70 (II-rz. PK), • HAQ, • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • ocena bólu reumatycznego przez pacjenta, • PGA, • SF-36, • FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), • poziom CRP, • markery uszkodzenia szpiku (pro-MMP-1 i pro-MMP-3) • AEs, SAEs
			<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek \geq 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.; 3) wcześniejsza nieskuteczna terapia \geq1, ale \leq4 DMARD (nie licząc MTX); 4) aktywna postać choroby zdefiniowana jako TCJ \geq9 i SJC \geq6; 5) terapia MTX od \geq6 mies. oraz co najmniej w okresie 4 tyg. przed badaniem przyjmowanie stabilnej dawki MTX (12,5 - 25 mg albo 10 mg w przypadku nietolerancji wyższych dawek). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) standardowe kryteria wykluczenia stosowane w badaniach klinicznych dotyczących leków biologicznych w terapii RZS; 2) terapia anty-CD4 lub antagonistami TNF w przeszłości; 3) aktywna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie; 4) infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia antybiotykami i.v. w okresie 30 dni lub p.o. w okresie 14 dni przed skринingiem. <p>Pacjenci mogli stosować stabilne dawki salicylanów, NSAID, doustnych GKS (w dawce maksymalnej równoważnej 10mg/dobę prednizonu). Dozwolone było również przyjmowanie kwasu foliowego, leucovorinu i leków przeciwbólowych (>12 godz. przed wizytą) z wyjątkiem silnych opiatów tj. morfina, hydromorfon, metadon).</p> <p>Pacjenci przyjmowali MTX w dawce 12,5 - 20 mg/tydz. lub 10 mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek (dawka taka jak przed włączeniem do badania).</p>		
STAR 2003	<p>Non-inferiority Wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby badanie z analizą mITT</p> <p>Analiza skuteczności – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jedną</p>	<p>ADA 40 mg co 2 tygodnie + standardowa terapia N=318</p> <p>PLC co 2 tygodnie + standardowa terapia N=318</p> <p>Obserwacja: 24 tygodnie</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ADA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek – średnia 55,0 lat (SD: 12,8) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 9,3 (SD: 8,8) - RF (+): 201 (63,4) - średnia liczba DMARD: 1,1 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek – średnia 55,8 lat (SD: 12,4) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 11,5 (SD: 9,7) - RF (+): 198 (62,3) - średnia liczba DMARD: 1,2 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Bezpieczeństwo,</u> • ACR20, ACR50 oraz ACR70 (I-rz. PK)
			<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: \geq 18 lat; 2) dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR > 3 miesięcy; 3) co najmniej 6 obrzękniętych i 9 bolesnych lub bolesnych stawów (wyłączając dystalne stawy międzypaliczkowe); 4) niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną (LMPCh, kortykosteridy w niskich dawkach, NLPZ i/lub środki przeciwbólowe). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) terapia anty-CD4 lub leki biologiczne (antagoniści TNF- α, antagoniści receptora IL-1); 2) ostre choroby zapalne inne niż RZS (aktywne lub w wywiadzie); 3) listerioza aktywna lub infekcje mykobakteryjne; 4) ciężkie infekcje (wymagające hospitalizacji, leczenia antybiotykami doustnie na 14 dni, dożylnie na 30 dni przed rozpoczęciem badania); 5) jakiegokolwiek niekontrolowany stan chorobowy; 6) choroby współwystępujące. 		

	ocenę skuteczności.		Kryteria wykluczenia z badania autorzy określili jako: „standardowe kryteria wykluczenia w badaniach innych i-TNF u pacjentów z RZS”. Po 12. tygodniu możliwa zmiana protokołu badania u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie – leczenie na ratunek (LMPCh lub sterydy dostawowo) – brak informacji o sposobie analizy danych dla tych pacjentów.		
Keystone 2004	Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie $\geq 20\%$ w odpowiedzi ACR20 (moc testu 95%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%) Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójne zaślepione badanie z analizą mITT	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX vs PLC + MTX ADA N=207 PLC N=200	<u>Charakterystyka populacji ADA:</u> - wiek – średnia 56,1 lat (SD: 13,5) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 11,0 (SD: 9,2) - RF (+):82 - średnia liczba DMARD: 2,4	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 56,1 lat (SD: 12,0) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 10,9 (SD: 8,8) - RF (+):90 - średnia liczba DMARD: 2,4	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK), ACR50, ACR70 • mTSS, • HAQ, • SF-36. • AEs, SAEs
		Obserwacja: 52 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek: ≥ 18 lat; 2) dorośli pacjenci RZS wg kryteriów ACR; 3) co najmniej 6 obrzękniętych i 9 bolesnych lub bolesnych stawów (w tym międzypaliczkowe) na wszystkich wizytach wstępnych; 4) CRP ≥ 1 mg/dl; 5) czynnik reumatoidalny obecny w surowicy krwi lub co najmniej jedna nadżerka stawu potwierdzona radiogramem dłoni i stóp; 6) terapia MTX ≥ 3 miesiące, stabilne dawki (12,5-25 mg/tydzień, lub w przypadku nietolerancji MTX ≥ 10 mg/tydzień) ≥ 4 tygodni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) leczenie przeciwciałami anti-CD4 lub antagonistami TNF- α ; 2) ostre choroby zapalne inne niż RZS; 3) listerioza aktywna lub infekcje mykobakteryjne; 4) chłoniak lub białaczka w wywiadzie; 5) nowotwór (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak w ciągu 5 lat od rozpoczęcia badania); 6) poważne infekcje (wymagające hospitalizacji, leczenia antybiotykami doustnie na 14 dni, dożylnie na 30 dni przed rozpoczęciem badania); 7) ciąża i karmienie piersią; 8) jakkolwiek niekontrolowany stan chorobowy.	Po 16. tygodniu pacjenci, którzy nie spełnili 20% kryteriów odpowiedzi ACR mogli otrzymać leczenie ratunkowe w postaci tradycyjnych LMPCh.	
Kim 2007	Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX vs PLC + MTX ADA N=65 PLC N=63	<u>Charakterystyka populacji ADA:</u> - wiek – średnia 48,5 lat (SD: 10,21) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 4,2) - RF (+): 77 - średnia liczba DMARD: bd	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 49,8 lat (SD: 10,5) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,9 (SD: 4,5) - RF (+): 83 - średnia liczba DMARD: bd	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rz. PK), ACR50 oraz ACR70 (II-rz. PK) • KHAQ (Korean-HAQ), • sztywność poranna,

	<p>ocenianymi interwencjami na poziomie 29% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 80%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z analizą mITT</p>	<p>Obserwacja: 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) Koreańscy z aktywnym RZS zdiagnozowanym wg kryteriów ACR; 3) TJC ≥ 9 i SJC ≥ 6; 4) przyjmowanie ≥ 1 DMARD innego niż MTX, ale brak skuteczności ≤ 4 standardowo stosowanych DMARD innych niż MTX; 5) przyjmowanie MTX przez ≥ 6 mies. w stałej dawce przez okres ≥ 4 tyg. przed badaniem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ostre choroby zapalne stawów inne niż RZS, listeria lub gruźlica; 2) pozytywny wynik testu na przeciwciała HIV, WZW B lub WZW C; 3) zwapniały ziarniniak i/lub zwłóknienie opłucnej na RTG. <p>Pacjenci, którzy przyjmowali DMARD, zostali poddani 4-tyg. okresowi wash-out przed podaniem badanego leku (z wyj. MTX). Od 18 tyg. pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie mogli przerwać podwójnie zaślepienie etapu badania i przejść do etapu niezaślepienia z ADA w dawce 40 mg EOW. Pacjenci mogli stosować stabilne dawki NSAID i doustnych GKS (w dawce maksymalnej równoważnej 10 mg/dobę prednizonu). W przypadku braku skuteczności leczenia chorzy stosowali dodatkowo DMARD. Jedna dostawowa iniekcja GKS dozwolona była między 1-16 tyg. badania i dwie iniekcje między 24-44 tyg. badania. Pacjenci przerywali stosowanie terapii DMARD (innymi niż MTX) ≥ 28 dni przed badaniem. Pacjenci przyjmowali w trakcie badania MTX w dawce 12,5 - 20 mg/tydz. lub 10 mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek</p>	<ul style="list-style-type: none"> • liczba opuchniętych i tkliwych stawów • PGA, • ocena bólu przez pacjenta • DAS28, • CRP • AEs, SAEs
--	--	------------------------------------	--	--

Jak widać powyżej, we wszystkich badaniach oceniano ADA w dawce zarejestrowanej i stosowanej zgodnie z Programem Lekowym funkcjonującym w Polsce. Poniżej przedstawione są najistotniejsze różnice między badaniami nad TCZ a badaniami nad ADA.

Co do metodyki badań, wszystkie uwzględnione badania były wieloośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie, typu superiority, z wyjątkiem badania STAR 2003 (non-inferiority).

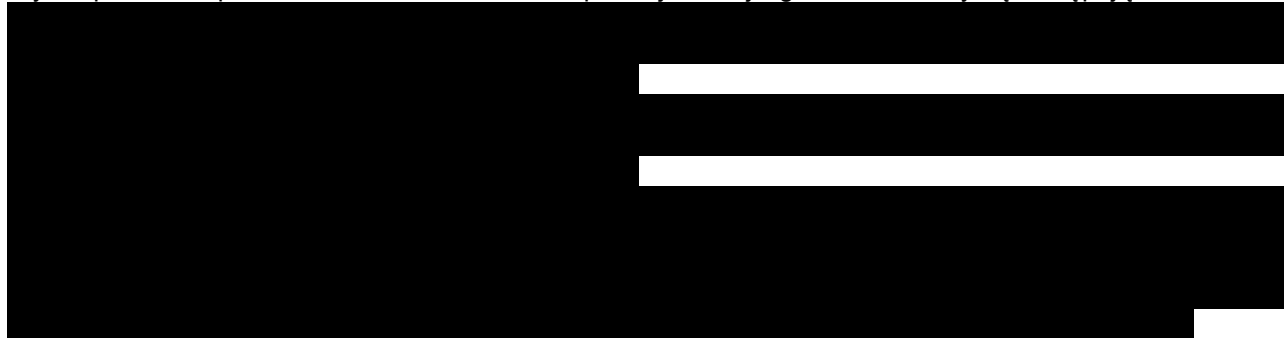
Badania nad ADA zaprojektowane zostały w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odsetku osób uzyskujących ACR20, podobnie jak badania nad TCZ.

W odniesieniu do ocenianych populacji, widoczna jest różnica długości trwania choroby w badaniu opisanym w publikacji Kim 2007, w którym to średni czas trwania choroby wyniósł ok. 6,8 lat. W porównaniu z badaniem Kim 2007, pozostałe badania dla ADA uwzględnione w analizie obejmowały pacjentów z prawie 2-krotnie dłuższym czasem trwania choroby, co mogło rzutować na skuteczność leczenia, w takim kierunku, że leczenie za pomocą ADA w populacji pozostałych badań uwzględnionych w analizie mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badania Kim 2007 (dłuższy czas trwania choroby zwiększa destrukcję stawów i pogarsza ogólny stan zdrowia pacjenta, wdrożenie leczenia w takiej sytuacji nową substancją przynosi zazwyczaj gorsze efekty niż gdyby leczenie to wdrożyć wcześniej). Co do liczby wcześniej przyjmowanych DMARD, najmniej DMARD przyjmowali pacjenci w badaniu STAR 2003 (ok. 1,1 na osobę). Najdłuższym badaniem było badanie opisane w publikacji Keystone 2004 z ogólnym czasem obserwacji pacjentów równym 52 tygodnie. Zauważyć należy natomiast, że badanie STAR 2003 obejmowało największą populację chorych (318 osób w każdym ramieniu), więc jego wyniki najprawdopodobniej dominują nad wynikami innych badań.

W porównaniu z ADA badania nad TCZ były prowadzone w znacznej mierze na populacji europejskiej i ze Stanów Zjednoczonych (zatem prawdopodobnie w większej liczbie były to osoby rasy kaukaskiej). Średni czas trwania choroby wahał się w granicach od 7 do 9,3 lat, i był krótszy niż w większości badań dla ADA, gdzie czas trwania choroby wahał się od 9,3 do 12,2 lat (poza badaniem Kim 2007). Dłuższy czas trwania choroby w badaniach dotyczących ADA oznacza, że szansa na uzyskanie dobrej skuteczności leczenia mogła być niższa niż w badaniach dla TCZ.

Wobec powyższego, do wyników porównań pośrednich TCZ+MTX vs ADA+MTX wykonanych przez wnioskodawcę należy podchodzić z ostrożnością.

Wyniki porównań pośrednich TCZ vs ADA w terapii skojarzonej wg wnioskodawcy są następujące:



TCZ+MTX vs ETN+MTX

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z ETN w terapii skojarzonej, wnioskodawca włączył opisane wyżej badanie TEMPO³ (6 i 12 miesiąc terapii, remisje DAS28) oraz dodatkowo badanie Weinblatt 1999 (3 i 6 miesiąc terapii). Wspólną grupą referencyjną był metotreksat.

³ Badanie TEMPO było badaniem trójramiennym oceniającym skuteczność etanerceptu w monoterapii w porównaniu z metotreksatem w monoterapii, a dodatkowo oceniało skojarzenie tych leków w porównaniu z samym metotreksatem.

Tabela 34. Charakterystyka badań nad ETN włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z TCZ, leczenie skojarzone, I linia

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
Weinblatt 1999	Superiority Brak danych o tym, czy badanie było jedno czy wielośrodkowe, badanie było randomizowane, podwójnie zaślepienie, z analizą ITT	ETN 25 mg BIW + MTX vs PLC + MTX	<u>Charakterystyka populacji ETN:</u> - wiek – średnia 48 lat - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 13 - RF (+): 90 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,7		<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK w 24 tyg.) • ACR20 (w 12 tyg.), ACR50, ACR70 • Liczba tkliwych i opuchniętych stawów • PGA (pacjenta i badacza) • Ocena bólu w skali VAS • Poranna sztywność stawów • HAQ-DI • ESR • CRP • AEs • Wycofanie z badania
		ETN N=59 PLC N=30 Obserwacja: 24 tygodnie ETN 25 mg s.c. BIW + stała dawka MTX 15-25 mg (≥10 mg u pacjentów nietolerujących wyższej dawki) p.o. lub s.c. PLC s.c. BIW + stała dawka MTX 15-25 mg (≥10 mg u pacjentów nie tolerujących wyższej dawki) p.o. lub s.c.	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 53 lat - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 13 - RF (+): 84 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,8		
TEMPO 2004	Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 4,5 U w ocenie ACR-N AUC (test dwustronny z $\alpha = 0,05$ i założonym SD = 14; moc badania = 90 %)	ETN 25 mg BIW + PLC	<u>Charakterystyka populacji ETN:</u> - wiek – średnia 52,5 lat (SD: 12,4) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,4) - RF (+): 76 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,4)		<ul style="list-style-type: none"> • ACR-N AUC (I-rzędowy PK w 24 tyg.) • TSS (warunkowy I-rzędowy PK) • ACR20, ACR50, ACR70 • DAS <1,6 • DAS28 • HAQ • EQ-5D • Wyniki badań radiograficznych (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) • AEs związane z leczeniem • SAEs
		ETN 25 mg s.c. BIW + MTX 7,5–20 mg p.o. OW MTX 7,5–20 mg p.o. OW + PLC s.c. BIW ETN N=223 MTX N=228 ETN+MTX=231	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 53,0 lat (SD: 12,8) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,5) - RF (+): 71 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,6)		
			<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.; 3) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR; 4) aktywna postać choroby zdefiniowana jako: SCJ ≥6 i TCJ ≥6; 5) niepowodzenie leczenia mimo przyjmowania MTX przez ≥6 mies. w stałej dawce 15-25 mg/tydz. przez ≥4 ostatnie tyg. (≥10 mg/tydz. w przypadku pacjentów nietolerujących wyższych dawek); 6) PLT ≥125x103/mm ³ , stężenie kreatyniny w osoczu ≤177 μmol/l, WBC ≥3.500 mm ³ , ALT i AST ≤1,2 x górna granica normy, Hb ≥8,5 g/dl (u pacjentów z Hb <10 g/dl wymagany był stabilny poziom Hb przez ≥6 mies.) oraz ujemne wyniki testów na WZWB i WZWC; 7) pacjenci przyjmujący NSAID i/lub prednizon (w dawce ≤10 mg/dzień) mogli być włączeni do badania pod warunkiem, iż dawki tych leków były stałe przez ≥4 tyg. przed badaniem oraz w trakcie trwania badania.		
			<u>Kryteria wykluczenia:</u> bd Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas foliowy lub kwas folinowy. Pacjenci musieli przerwać leczenie SSZ i HDCH ≥2 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku oraz musieli zaprzestać przyjmowania DMARD, innych niż MTX ≥4 tyg. przed badaniem.		
			<u>Kryteria włączenia:</u> 7) wiek ≥18 lat; 8) RZS trwające od 6 mies. do 20 lat; 9) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR; 10) aktywna postać choroby, która rozwinęła się u dorosłych, zdefiniowana jako SJC ≥10 i TJC ≥12 oraz spełniająca ≥1 z kryteriów: OB ≥28 mm/godz., CRP ≥20 mg/l lub poranna sztywność stawów przez ≥45 minut; 11) niesatysfakcjonująca odpowiedź na terapię ≥1 DMARD innym niż MTX; 12) osoby wcześniej leczone MTX mogły być włączone do badania, o ile nie wystąpiły u nich klinicznie istotne efekty toksyczne lub brak odpowiedzi na leczenie i nie przyjmowały MTX w okresie 6 mies. przed badaniem.		
			<u>Kryteria wykluczenia:</u> 6) terapia antagonistami TNF;		

	Wieloośrodkowe badanie randomizowane, trójramienne, podwójnie zaślepione, z analizą mITT	Obserwacja: 52 tygodnie (obserwacja podstawowa)	7) terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie 6 mies. przed badaniem; 8) przyjmowanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub innego leku biologicznego w okresie 3 mies. przed badaniem; 9) stosowanie jakichkolwiek innych DMARD lub GKS w okresie 4 tygodni przed badaniem; 10) istotna choroba współistniejąca, w tym aktywna infekcja Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas foliowy w dawce 5 mg BIW. Dawka MTX mogła być zwiększona do 20 mg do 8 tyg. jeżeli pacjent miał obrzęknięte lub bolesne stawy.	<ul style="list-style-type: none">• Wycofanie z badania
--	--	---	---	---

Poniżej przedstawione są najistotniejsze różnice między badaniami nad TCZ a badaniami nad ETN.

Badanie Weinblatt 1999 nie wskazuje, czy pacjenci włączeni mogli czy nie mogli otrzymywać wcześniej iTNFalfa, w badaniu TEMPO 2004 przyjmowanie takich terapii przed badaniem było niedozwolone kryteriami wykluczenia. W badaniu Weinblatt 1999 ponadto widoczna jest niewielka łączna liczba włączonych pacjentów i przy tym znaczna dysproporcja w liczbie osób przydzielonych do grupy ETN i PLC (odpowiednio 59 i 30), co może rzutować na wyniki efektywności klinicznej ETN – prawdopodobnie w kierunku większej skuteczności ETN w stosunku do PLC. W badaniu Weinblatt 1999 włączono pacjentów ze stosunkowo najdłuższym czasem trwania choroby (ok. 13 lat).

Badanie TEMPO 2004 włączało stosunkowo dużą liczbę pacjentów do każdego z ramion (ETN N=231, PLC N=228). Jako kryterium włączenia wskazano niesatysfakcjonującą odpowiedź na terapię ≥ 1 DMARD **innym niż MTX**. Osoby wcześniej leczone MTX mogły być włączone do badania, o ile nie wystąpiły u nich klinicznie istotne efekty toksyczne lub brak odpowiedzi na leczenie i nie przyjmowali MTX w okresie 6 mies. przed badaniem. Wynika stąd niezgodność z badaniem CHARISMA dla TCZ, wykorzystanym przez wnioskodawcę w porównaniach pośrednich obok badań ROSE, LITHE, TOWARD i OPTION, gdzie nieskuteczność leczenia MTX była kryterium włączenia.

Wobec powyższego do wyników porównań pośrednich TCZ+MTX vs ETN+MTX wykonanych przez wnioskodawcę należy podchodzić z dużą ostrożnością.

Wyniki porównań pośrednich TCZ vs ETN w terapii skojarzonej wg wnioskodawcy są następujące:



3. TCZ+MTX vs INF+MTX

Zgodnie z aktualnym ChPL dla INF, zalecana dawka produktu leczniczego dla dorosłych chorych na RZS wynosi 3 mg/kg mc. podawane 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 wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Takie samo dawkowanie wskazane jest w obecnie funkcjonującym Programie Lekowym dla INF.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z TCZ, wnioskodawca włączył 5 badań klinicznych nad tą substancją (INF w terapii dodanej do metotreksatu): ATTRACT 1999, Abe 2006, START 2006, Zhang 2006 i ATTEST 2008. Wspólną grupą referencyjną był metotreksat. Tabela poniżej przedstawia charakterystykę uwzględnionych badań oraz populacji włączonych.

Tabela 35. Charakterystyka badań nad INF włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z TCZ, leczenie skojarzone, I linia

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
ATTRA CT 1999	<p>Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (moc testu 90%, przedział ufności 99%)</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z analizą ITT i mITT</p>	<p>INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX vs PLC + MTX</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – mediana 56 lat (25,0 - 74,0) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: 8,4 lat (0,7 - 45,0) - RF (+):84 - średnia liczba DMARD: 2,8</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – mediana 51 lat (19,0 - 75,0) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: 8,9 lat (0,8-35,0) - RF (+):77 - średnia liczba DMARD: 2,5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20, • liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • mTSS, • PGA, • HAQ • SF-36, • ocena bólu na skali VAS, • poziom CRP i RF • AEs i SAEs (w tym: infekcje, zgony, nowotwory, reakcje nadwrażliwości opóźnione w czasie)
		<p>INF N=86 PLC N=88</p> <p>Obserwacja: 54 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) aktywna postać RZS (zdefiniowana jako TJC ≥ 6 lub SCJ ≥ 6 oraz obecne ≥ 2 z objawów: poranna sztywność stawów trwająca ≥ 45min, OB ≥ 28 mm/godz., CRP $\geq 2,0$mg/dl) pomimo leczenia MTX w dawce $\geq 12,5$ mg/tydzień; 4) leczenie MTX (doustnie lub parenteralnie) ≥ 3 mies. bez przerw dłużej niż 2 tyg. w tym okresie – stałą dawką $\geq 12,5$mg/tydz. oraz kwasem foliowym przez ostatnie 4 tyg.; 5) w przypadku stosowania NSAID lub doustnych GKS (w dawce równoważnej ≤ 10mg/dobę prednizonu) terapia bez zmian w dawkowaniu przez ostatnie 4 tyg., jeżeli pacjenci nie stosowali tych leków musieli otrzymywać jeden z nich przez co najmniej 4 tyg. przed skринingiem; 6) wyniki badań laboratoryjnych: Hb $\geq 5,3$mmol/l, WBC $\geq 3,5 \times 10^9/l$, neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, PLT $\geq 100 \times 10^9/l$; aktywność aminotransferaz i fosfataza alkaliczna ≤ 2x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 150 \mu\text{mol/l}$. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konieczność pomocy ze strony innych osób; 2) obecność objawów podmiotowych lub przedmiotowych jakichkolwiek stanów zapalnych mogących zaburzyć obraz choroby zasadniczej (np. choroby tkanki łącznej, choroba z Lyme); 3) stosowanie DMARD innych niż MTX lub GKS w iniekcjach dostawowych, domięśniowych lub podskórnych w okresie do 4 tyg. przed badaniem; 4) terapia innym antagonistą TNF lub wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu, iperytu azotowego, chlorambucylu lub innych leków alkilujących; 5) alergia na białko mysie; 6) zakażenie endoprotezy stawu w ostatnich 5 latach; 7) ciężkie infekcje tj. WZW, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w ostatnich 3 mies.; 8) przewlekłe stany zapalne tj. infekcje nerek, infekcje układu oddechowego z rozszerzeniem oskrzeli lub zapaleniem zatok; 9) wymagająca leczenia aktywna gruźlica w ostatnich 3 latach; 10) infekcje oportunistyczne tj. półpasiec w ostatnich 2 mies.; 11) obecna aktywna infekcja cytomegalowirusem; 12) aktywny pneumocystis carinii; 13) nietypowa oporna na leczenie grzybica; 14) ostra, postępująca lub niekontrolowana niewydolność lub schorzenia narządów (wątroby, nerek, płuc, serca, mózgu, choroby hematologiczne, neurologiczne, endokrynologiczne, żołądkowo-jelitowe); 15) splenomegalia; 16) choroby limfoproliferacyjne; 17) nowotwory złośliwe z wyj. raka podstawnomórkowego obecnie lub w ostatnich 5 latach. <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie doustnych GKS (w dawce równoważnej ≤ 10mg/dobę prednizonu) i NSAID w dawkach jak przed badaniem. Dawka MTX $\geq 12,5$ mg/tydz.</p>		

<p>Abe 2006</p>	<p>Bd Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z analizą ITT i mITT</p>	<p>INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg. + MTX vs PLC + MTX INF N=49 PLC N=47 Obserwacja: 14 tygodni</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – średnia 55,2 lat (SD: 10,9) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach 9,1 (SD: 7,4) - RF (+): bd - średnia liczba DMARD: bd</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 20-75 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR ≥6 mies. przed rozpoczęciem badania; 3) RZS zdefiniowane jako TJC ≥6 i SCJ ≥6 oraz spełnienie ≥2 z kryteriów: poranna sztywność stawów przez ≥45min, OB ≥28mm/godz., CRP >28 mg/dl) pomimo stosowania MTX >3mies., w tym przez ostatnie 4 tyg. w stałej dawce ≥6mg/tydz.;</p> <p>4) Japończycy</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> 1) IV stopień RZS wg kryteriów wydolności czynnościowej Steinbrockera; 2) inna choroba tkanki łącznej z wyj. zespołu Sjögrena; 3) ciężkie infekcje; 4) oportunistyczne infekcje w ostatnich 3 mies.;5) gruźlica w ostatnich 3 latach; 6) zakażenie endoprotez stawów w ostatnich 5 latach; 7) zakażenie wirusem HIV; 8) uczulenie na ludzkie/mysie przeciwciała chimerowe; 9) choroba nowotworowa w ostatnich 5 latach; 10) ciąża; 11) Hb <8,5 g/dl, WBC <3500x106/l, neutrofile <1500x106/l, PLT <10x104/μl, aktywność ALT, AST, fosfataza alkaliczna >2 x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu >1,5 mg/dl; 12) stosowanie następujących leków: DMARD, leki immunosupresyjne inne niż MTX, GKS dostawowo, domięśniowo, podskórnie lub zewnątrzoponowo, leki a kilujące w ciągu 5 lat przed badaniem; 13) nakłucie stawu lub przetaczanie osocza na 4 tyg. przed badaniem. Pacjenci mogli przyjmować NSAID i sterydy (w dawce nie większej niż dawka równoważna 10mg/dobę prednizolonu doustnie lub doodbytniczo oraz kwas foliowy. Powyższe leki musiały być przyjmowane w stałej dawce przez 4 tyg. przed badaniem. Dawka MTX taka jak przed włączeniem do badania.</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 55,1 lat (SD: 7,6) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 7,5 (SD: 5,0) - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (I-rzędowy PK w 14 tyg.) • ACR50, ACR70 • AEs • AEs związane z infuzją • Wycofanie z badania
<p>START 2006</p>	<p>Equivalency Badanie zaprojektowane w celu wykazania równoważności ocenianych technologii w zakresie częstości raportowania infekcji (moc testu 80%, jednostronny test, poziom istotności 5%) Wieloośrodkowe,</p>	<p>INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX vs PLC + MTX INF N=360 PLC N=363 Obserwacja: 54 tygodnie</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – mediana: 53,0 lat (45- 61) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: 7,8 lat (3-15) - RF (+):83 - średnia liczba DMARD: bd</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. wiek ≥18 lat; 2. RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR; 3. aktywna postać RZS (TJC ≥6 i SCJ ≥6) pomimo terapii MTX; 4. brak choroby nowotworowej, infekcji, zwłóknienia lub aktywnej gruźlicy płuc; 5. leczenie MTX ≥3 mies. stałą dawką przez ≥4 tyg. przed randomizacją.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> 5. infekcje oportunistyczne; 6. ciężkie infekcje w okresie 2 mies. przez skringiem; 7. zakażenie wirusem HIV; 8. aktywna gruźlica lub aktywna gruźlica w wywiadzie bez pełnej dokumentacji leczenia, gruźlica utajona;</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – mediana: 52,0 lat (44- 61) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: 8,4 lat(4-15) - RF (+):81 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20,ACR50 oraz ACR70 • liczba tkliwych i puchniętych stawów DAS28 • liczba przeciwciał przeciw INF • AEs i SAEs (w tym ciężkie infekcje oceniane jako I-rz. PK)

Agresywny RZS

	randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z analizą ITT i mITT		<p>9. choroba limfoproliferacyjna lub nowotworowa w wywiadzie; 10. zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie; 11. niemożność przyjmowania profilaktycznie isoniazydu; 12. leczenie lekiem będącym w trakcie badań klinicznych w ostatnich 3 mies. lub okresie równym 5-krotnej długości czasu półtrwania leku przed włączeniem do badania; 8) leczenie cyklofosfamidem, iperytem azotowym, chlorambucylem lub innymi lekami alkilującymi, cyklosporyną >5mg/kg lub lekiem biologicznym.</p> <p>Pacjenci mogli kontynuować dotychczasową terapię (gdy była stała ≥ 4 tyg. przed badaniem) lekami przeciwreumatycznymi, w tym chlorochinę, azatioprynę, penicylaminę, złoto, HDCH, SSZ, leflunomid, cyklosporynę, doustne GKS i NSAID, w stałej dawce. MTX stosowano w stałej dawce ≤ 25 mg/tydz. Od 22 tyg. (II etap, po zmianie krzyżowej pacjentów do poszczególnych grup) możliwe było zwiększenie dawki INF o 1,5 mg/kg w grupie INF 3 mg/kg, a pacjentom otrzymującym PLC, podawano INF 3 mg/kg.</p>	
Zhang 2006	Bd Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne	<p>INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2., 6. i 14. tyg. + MTX vs PLC + MTX</p> <p>INF N=87 PLC N=86</p> <p>Obserwacja: 18 tygodni</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – średnia 47,9 lat (SD: 10,1) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: 85,6 (SD: 74,0) - RF (+): bd - średnia liczba DMARD: bd</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 2) aktywna postać RZS (zdefiniowana jako spełnienie ≥ 3 z kryteriów: SCJ ≥ 3, TJC ≥ 8 i 2 z objawów: poranna sztywność stawów przez ≥ 45min, OB > 28 mm/godz., CRP $> 1,5$ x górna granica normy) pomimo leczenia MTX przez okres ≥ 3 mies. (w stałej dawce 7,5-20 mg/tydz. przez ≥ 4 tygodnie przed badaniem); 3) wyniki badań laboratoryjnych: Hb = 85 g/l, WBC = $4 \times 10^9/l$, neutrofile = $1,5 \times 10^9/l$, PLT = $100 \times 10^9/l$, poziom aminotransferaz $< 1,5$ x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu $< 120 \mu\text{mol/l}$;</p> <p>4) Chińczycy</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> 1) dodatni wynik skórny testu tuberkulinowego; 2) utajona lub aktywna gruźlica w aktualnym radiogramie klatki piersiowej; 3) WZW; 5) 4) zakażenie wirusem HIV; 6) choroba nowotworowa; 7) infekcje; 8) zastoinowa niewydolność serca; 9) choroby demielinizacyjne; 10) leczenie DMARD innymi niż MTX w okresie 4 tyg. przed badaniem; 11) leczenie talidomidem lub antagonistą TNF w okresie 3 mies. przed badaniem.</p> <p>Pacjenci mogli stosować GKS doustnie jako kontynuację wcześniejszego leczenia w dawce ≤ 10mg prednizonu/dobę lub równoważnej. Dawka GKS musiała być stała przez ≥ 4 tyg. przed badaniem. Dawka MTX taka jak przed włączeniem do badania (7,5-20 mg/tydz.)</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 48,9 lat (SD: 8,0) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: 96,0 (SD: 74,6) - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20, ACR50, ACR70 • HAQ • ESR • CRP • Czas trwania porannej sztywności • Wyniki badań biochemicznych (ANA) • AEs • SAEs • Wycofanie z badania
ATTES T 2008	Bd Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie	<p>INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6 tyg., następnie co 8 tyg. + MTX vs PLC + MTX</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – średnia 49,1 lat (SD: 12,0) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 7,3 (SD: 6,2) - RF (+): 85 - średnia liczba DMARD: bd</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 49,4 lat (SD: 11,5) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 8,4 lat (SD: 8,6) - RF (+): 77 - średnia liczba DMARD: bd</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAS28 (ESR) (I-rzędowy PK w 6 mies.) • Odpowiedź na leczenie wg EULAR • LDAS;

	<p>zaślepienie badanie z analizą mITT</p>	<p>INF N=165 PLC N=110</p> <p>Obserwacja: 12 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) RZS trwające ≥ 1 rok; 4) nieodpowiednia odpowiedź na leczenie MTX, objawiająca się aktywną postacią RZS (TJC ≥ 12 i SCJ ≥ 10 oraz CRP ≥ 1 mg/dl); 5) niestosowanie w przeszłości abataceptu ani antagonisty TNF; 6) MTX w dawce ≥ 15 mg/tydz. przez ≥ 3 miesiące przed randomizacją (stabilna dawka przez ≥ 28 dni); 7) okres washout dla DMARD z wyj. MTX trwający ≥ 28 dni. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd</p> <p>W ciągu pierwszych 6 miesięcy pacjenci mogli stosować: doustne GKS (w dawce ≤ 10 mg prednizonu/dobę lub ekwiwalent, w stałej dawce przez ≥ 25 dni oprócz 28 dni przed randomizacją) i/lub NSAID w stabilnych dawkach (włączając kwas acetylosalicylowy i leki przeciwbólowe niezawierające aspiryny) lub NSAID. Pomiędzy 6 a 12 mies. badania możliwa była modyfikacja dawki MTX i doustnych GKS. Dopuszczano wtedy również stosowanie HDCH, SSZ, złota lub azatiopryny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DAS28(ESR) $\leq 3,2$ • DAS28 (ESR) $< 2,6$ • ACR20, ACR50, ACR70 • HAQ-DI $\geq 0,3$ • SF-36 • AEs • SAEs <p>Wycofanie z badania</p>
--	---	---	---	---

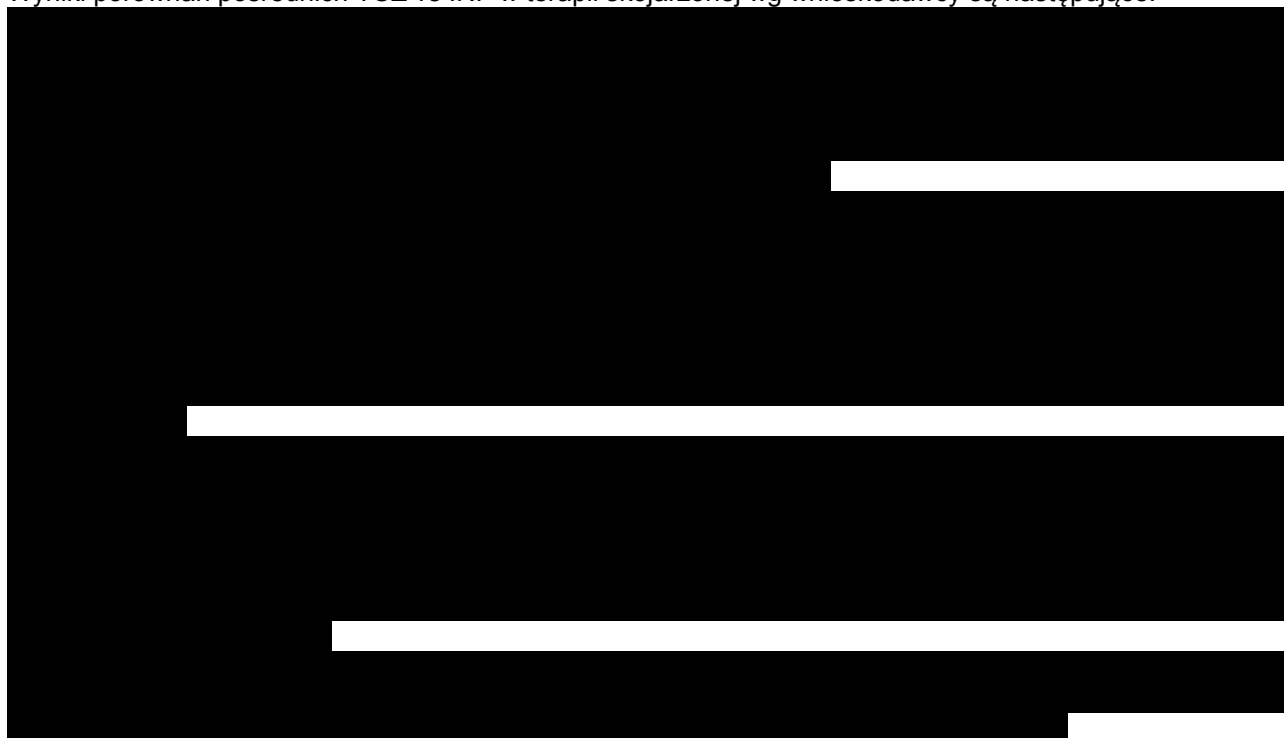
* - badanie miało charakter skrzyżowany, w analizie uwzględniono dane zbierane w I fazie badania przed pierwszą zmianą krzyżową pacjentów do poszczególnych grup (okres obserwacji dla tej fazy wynosił 22 tyg.)

Jak widać powyżej, we wszystkich badaniach oceniano INF w dawce zarejestrowanej i stosowanej zgodnie z Programem Lekowym funkcjonującym w Polsce. Wszystkie włączone badania były wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi, podwójnie zaślepienymi. Poniżej przedstawione są najistotniejsze różnice między badaniami nad TCZ a badaniami nad INF.

Badanie ATTRACT 1999, wykluczało możliwość wcześniejszego podawania pacjentom I TNFalfa. Badanie ATTRACT 1999 było badaniem typu superiority zaprojektowanym w celu wykazania różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (moc testu 90%, przedział ufności 99%), przy czym brak jest informacji, o jakie punkty końcowe chodzi. Ponadto, badanie ATTRACT 1999 włączało stosunkowo niewielu pacjentów (po ok. 87 do każdego z ramion). Badanie Abe 2006 wykluczało możliwość podawania pacjentom przed włączeniem DMARD i leków immunosupresyjnych innych niż MTX. W badaniu tym nie podano metody jego prowadzenia. W badaniu Abe 2006 nie podano informacji o liczbie przyjmowanych DMARD. Ponadto, uwagę zwraca fakt, że kryteria włączenia przewidywały rekrutację pacjentów japońskich i badanie to włączyło ostatecznie niewielu pacjentów (po ok. 48 do każdego z ramion). Co do badania START 2006, w pierwszej kolejności uwagę zwraca odmienny typ tego badania, jeśli chodzi o metodykę jego prowadzenia, od badań nad TCZ – badanie START 2006 było badaniem typu equivalence i zaprojektowano je w celu wykazania równoważności ocenianych technologii w zakresie częstości raportowania infekcji. W badaniu START 2006 wskazane jest, że pacjenci mogli przyjmować wcześniej stosowaną terapię przeciwreumatyczną, brak jest informacji wprost o możliwości stosowania iTNFalfa. W badaniu Zhang 2006 nie podano metody jego prowadzenia. Kryteria wykluczenia uniemożliwiały włączenie pacjentów, którzy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem stosowali iTNFalfa. W badaniu Zhang 2006 nie podano informacji co do ilości przyjmowanych przez pacjentów leków DMARD, na uwagę zwraca również fakt, że kryteria włączenia przewidywały rekrutację pacjentów chińskich. W badaniu tym uczestniczyło stosunkowo niewiele osób (ok. 87 w każdym z ramion). W badaniu ATTEST 2008 nie podano metody jego prowadzenia. Kryteria wykluczenia uniemożliwiały włączenie pacjentów, którzy przed badaniem stosowali iTNFalfa. W badaniu ATTEST 2008 nie podano informacji co do ilości przyjmowanych przez pacjentów leków DMARD.

Wobec powyższego, do wyników porównań pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę TCZ+MTX vs INF+MTX należy podchodzić z ostrożnością – w stosunku do badań nad TCZ badania nad INF były dość niejednorodne, jeśli chodzi o sposób ich prowadzenia, a przede wszystkim populację badaną.

Wyniki porównań pośrednich TCZ vs INF w terapii skojarzonej wg wnioskodawcy są następujące:



3.3.5. Porównania pośrednie w II linii leczenia – TCZ+MTX vs RTX+MTX

Zgodnie z aktualnym ChPL dla rytuksymabu, zalecana dawka produktu leczniczego dla dorosłych chorych na RZS wynosi 1000 mg podawane w infuzji dożylniej. Kolejna infuzja dożylna podana jest po dwóch tygodniach w dawce 1000 mg. Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby.

Porównanie pośrednie TCZ z RTX w terapii skojarzonej w II linii wnioskodawca wykonał w oparciu o badanie REFLEX. Wspólną grupą referencyjną był metotreksat. Tabela poniżej przedstawia charakterystykę badania oraz populacji włączonych.

Tabela 36. Charakterystyka badań nad RTX włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z TCZ, leczenie skojarzone, II linia

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
REFLEX 2006, Keystone 2008	<p>Bd</p> <p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją i placebo jako grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>Badanie z analizą ITT</p>	<p>RTX 1 000 mg w dniu 1. i 15. + MTX 10–25 mg/tydz.</p> <p>PLC + MTX 10–25 mg/tydz.</p> <p>RTX N=308 PLC N=209</p> <p>Obserwacja: 24 tygodnie (faza właściwa); 2 lata (faza przedłużona)</p>	<p><u>Charakterystyka populacji RTX:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek – mediana 52,24 (SD: 12,20) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: 12,15 (SD:8,4) - RF (+): 242 (79) - średnia liczba DMARD: 2,6 (SD: 1,8) 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek – mediana 52,89 (SD: 12,20) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: 11,74 (SD:7,68) - RF (+): 165 (79) - średnia liczba DMARD: 2,4 (SD: 1,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z 20% poprawą wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium (ACR20) w 24. tyg. Badania (I-rz. PK) • odsetek pacjentów z 50% i 70% poprawą wg ACR w 24. tyg.; • zmiana w 24. tyg. badania w odniesieniu do wartości wyjściowej oceny aktywności choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28, odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, oceny poszczególnych kryteriów poprawy wg ACR; • ocena objawów choroby wg skali FACIT-F; ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36; ocena bólu w skali VAS, ocena stopnia niepełnosprawności w skali HAQ-DI, ocena stanu ogólnego chorego wg PGA; działania niepożądane.
			<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane RZS co najmniej od 6 mies. (wg American Rheumatism Association); 2) czynna choroba, zdefiniowana jako ≥ 8 obrzękniętych stawów na 66 ocenianych i ≥ 8 bolesnych stawów na 66 ocenianych, stężenie białka C-reaktywnego $\geq 1,5$ mg/dl lub OB ≥ 28 mm/h oraz radiograficzne potwierdzenie wyraźnej nadżerki co najmniej 1 stawu przypisanej RZS; 3) niepowodzenie leczenia inb bitorem TNF-alfa (IFX ≥ 3 mg/kg, co najmniej 4 infuzje; ADA 40 mg co tydzień, ≥ 3 mies.; ETA 25 mg/2tydz., ≥ 3 mies.) lub nietolerancja w wyniku co najmniej 1 podania TNF-alfa; 4) przerwanie leczenia ETA ≥ 4 tyg., IFX lub ADA ≥ 8 tyg. przed randomizacją. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) choroby reumatyczne o podłożu autoimmunologicznym inne niż RZS (z wyjątkiem wtórnego zespołu Sjogrena); 2) istotne powikłania systemowe towarzyszące RZS (zapalenie naczyń, zwłóknienie płuc, zespół Felty'ego); 3) IV klasa czynnościowa choroby wg klasyfikacji ACR. 		

Jak widać powyżej, w badaniu oceniano RTX w dawce zarejestrowanej i stosowanej zgodnie z Programem Lekowym funkcjonującym w Polsce.

Badanie REFLEX było badaniem wielośrodkiem, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, bez formalnej hipotezy. Jednym z kryteriów włączenia pacjentów było niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa bądź nietolerancja w wyniku co najmniej jednego podania TNF-alfa. W badaniu nie opisano metody jego przeprowadzenia.

Wyniki porównań pośrednich TCZ vs RTX w terapii skojarzonej wg wnioskodawcy są następujące:



3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

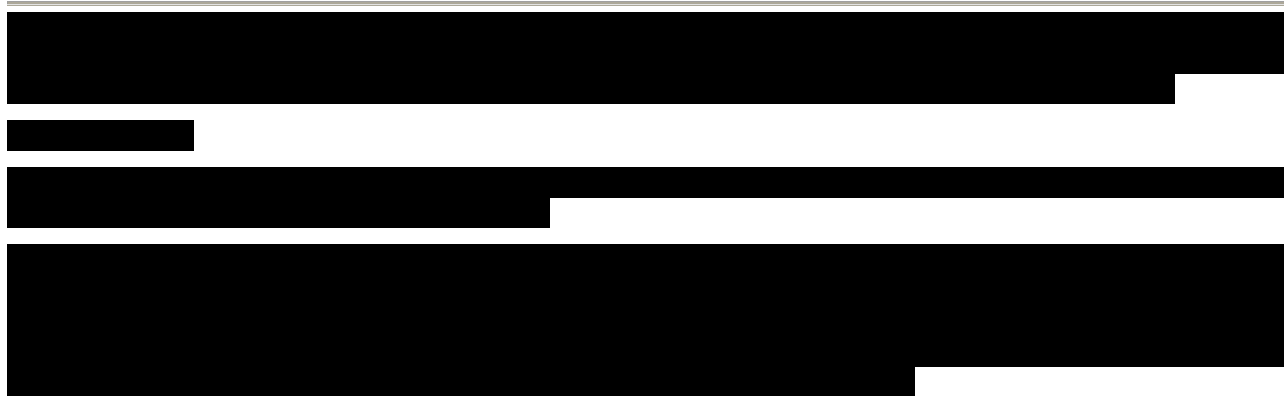
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

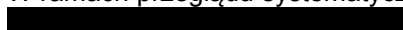
[Redacted text block]

[Redacted text block]



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali bazy . Są to bazy podstawowe, tym niemniej pominięte zostały także potencjalne bazy danych jak: CRD (Centre for Reviews and Dissemination), CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry), NIHR (National Institute for Health and Research) oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a.

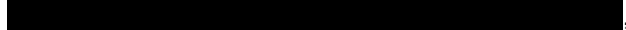


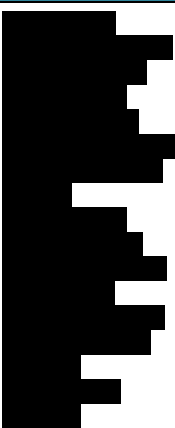





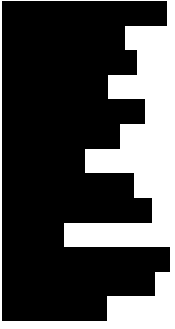
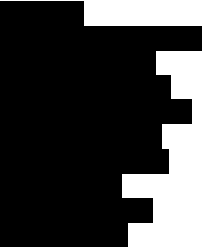

Spośród 121 uzyskanych rekordów 99 wykluczono z powodu braku zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 3 opracowania: , jako analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. stosowania tocilizumabu (w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem) w porównaniu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS po niepowodzeniu terapii przy użyciu LMPCH i i-TNF α .

Tabela 37. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
			 • 	
				

--	--	--	--	--

Opracowanie [redacted] było niedostępne dla analityków AOTM ze względu na brak w bazach. Zapytanie skierowane do autora nie przyniosło skutku na dzień zakończenia analizy.

Walidacja konwergencji modelu nie została przeprowadzona, gdyż nie odnaleziono alternatywnych modeli badanego zjawiska uwzględniających tocilizumab.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów konsekwencji, kosztów efektywności oraz kosztów użyteczności stosowania tocilizumabu w porównaniu [redacted]

[redacted] w leczeniu dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono nieskuteczność lub nietolerancję wcześniejszego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (i-TNF α).

Populacja, interwencja i komparatory zostały zatem zdefiniowane jak w analizie efektywności klinicznej. Rozważana populacja nie jest tym samym w pełni tożsama z populacją wynikającą z PL „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem” (dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem), lecz jest to następstwem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o względnej efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z zapisem PL, konieczne było oparcie się na badaniach, w których populacja włączona została zdefiniowana szerzej i uwzględniała pacjentów po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym tradycyjnym DMARD, bez względu na rodzaj wcześniej otrzymywanego preparatu. Kwestia ograniczonych danych dotyczyła zarówno technologii wnioskowanej, jak również wybranych komparatorów.

Technika analityczna

Wnioskodawca przedłożył deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów użyteczności (CUA), analizę kosztów efektywności (CEA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Parametry dotyczące skuteczności porównywanych interwencji zostały zaczerpnięte z analizy klinicznej, w większości z wyników porównań pośrednich. [redacted]

W ramach analizy kosztów wykorzystano polskie dane dotyczące zużycia zasobów (w oparciu o zapisy obecnego PL oraz wyniki badania ankietowego) oraz tablice przeżycia. Koszty jednostkowe leków przyjęto na podstawie projektu Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. oraz na podstawie informacji serwisu bil.aptek.pl.

[REDACTED]

Można stwierdzić, że wybrana technika analityczna jest prawidłowa. W przypadku istnienia różnic w skuteczności analizowanych interwencji oraz w razie stwierdzenia wpływu porównywanych terapii na jakość życia pacjentów – jak to jest w analizowanym przypadku - metoda CUA ma priorytet zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

Porównywane interwencje

Listę komparatorów zróżnicowano dla I, II i dalszych linii leczenia. Jako komparatory w I linii leczenia przyjęto:

[REDACTED]

- [REDACTED];

zaś w linii II i dalszych:

[REDACTED]

Jak widać, w analizie wykonano porównania dla pacjentów otrzymujących leczenie [REDACTED]. Jest to podejście zgodne z zapisami obecnie obowiązującego PL dla RZS, stanowiącego, że leczenie z zastosowaniem

[REDACTED]

Odnosnie do doboru komparatorów, można zauważyć, że [REDACTED] są prawidłowymi komparatorami dla TCZ w I i II linii leczenia, ale już nie w liniach dalszych, gdyż zgodnie z funkcjonującym PL [REDACTED] nie mogą być stosowane w III i kolejnych liniach leczenia biologicznego [REDACTED] Leczeniem [REDACTED]

[REDACTED]

W rzeczywistości, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, ze względu na brak badań dotyczących skuteczności [REDACTED], a także trudność z uwzględnieniem w modelu i interpretacją wielokrokowych ścieżek terapeutycznych zakładających stosowanie po sobie poszczególnych leków biologicznych we wszystkich możliwych kombinacjach, w AW nie przedstawiono porównania [REDACTED]

[REDACTED]

Reasumując, w AW przeprowadzono porównania w ramach następujących schematów (gdzie strzałka oznacza przejście do kolejnej linii leczenia w przypadku braku odpowiedzi lub konieczności zmiany leczenia z innych powodów):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ Wartości użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia wykorzystano w analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent), przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, właściwy dla choroby przewlekłej jaką jest RZS, gdzie koszty i efekty zdrowotne leczenia biologicznego ujawniają się przez cały okres życia pacjentów.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi, w analizie przyjęto stopę dyskontową w wysokości 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

Koszty

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty farmakoterapii (lekami biologicznymi oraz metotreksatem);
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty zależne od stanu zdrowia, czyli dodatkowe koszty ponoszone przez NFZ poza tymi ponoszonymi w ramach realizacji programu związane z zaostrzeniem się choroby podstawowej, infekcjami, rehabilitacją itp.

Wielkość tych kosztów oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej w 3 arbitralnie wybranych

ośrodkach leczących chorych na RZS. Żyżycie zasobów oszacowano w zależności od stanu zdrowia mierzonego HAQ w trzech grupach – HAQ między 0 i 1, HAQ między 1 i 2, HAQ między 2 i 3;
- koszty opieki paliatywnej, czyli koszty leczenia RZS po niepowodzeniu leczenia w ostatniej linii [REDACTED] (czyli *de facto* po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem). Koszty te oszacowano na podstawie badania ankietowego.

Spośród kosztów bezpośrednich medycznych, w analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu gdyż nie stanowią one kosztów różniących. Nie uwzględniono również kosztów działań niepożądanych, powołując się na trudność w oszacowaniu częstości tych zdarzeń z uwagi na konieczność wykonywania porównań pośrednich i mały odsetek zdarzeń w badaniach.

Pominięte zostały koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (brak perspektywy społecznej).

Koszt jednostkowy TCZ został wyznaczony w oparciu o cenę zbytu netto zaproponowaną przez wnioskodawcę [REDACTED] koszty innych leków biologicznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.

[REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, że wg *Prescrire 2009* TCZ powinien być podawany w szpitalu z powodu potencjalnego nasilenia i częstości reakcji na infuzję tocilizumabu.

[REDACTED]

Tabela 38. Roczne koszty podania leków

Lek	Liczba podań w roku	Koszt jednego podania (PLN)	Roczny koszt podawania leków (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ponadto, autorzy analizy nie wzięli pod uwagę faktu, że preparat RoActemra jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji w opakowaniach 80 mg tocilizumabu w 4 ml (20 mg/ml), 200 mg tocilizumabu w 10 ml (20 mg/ml) lub 400 mg tocilizumabu w 20 ml (20 mg/ml) i jest dawkowany ze względu na masę ciała. W tej sytuacji nie jest możliwym do uniknięcia zjawisko *vial wastage*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Model

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]					
Parametr	Wartość			Źródło	
Charakterystyka wyjściowa populacji					
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, na podstawie którego określono średnie efektywności porównywanych produktów leczniczych, nie odpowiada ściśle (jest szersza od) populacji wynikającej z projektu PL (populacje włączone do badań różniły się pod względem, np. czasu trwania choroby, dotychczasowego przebiegu leczenia okresu obserwacji). Można jednak uznać, że z braku innych danych, oszacowania oparte zostały na badaniach uwzględniających populację najbardziej zbliżoną do wnioskowanej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Zachodziła konieczność oparcia większości oszacowań na porównaniach pośrednich, które dotknięte są licznymi ograniczeniami, zwłaszcza porównanie [REDAKTOWANE] w monoterapii trudno uznać za wiarygodne.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Pominięte zostały koszty zdarzeń niepożądanych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Można stwierdzić, że w powyższym zakresie model został prawidłowo skonstruowany. Jest on jednak nieprzyjazny dla użytkownika, a dostęp do makr został zahasłowany co w znacznym stopniu uniemożliwia weryfikację.

Ograniczeniem modelu jest fakt, iż niektóre z przyjętych w nim założeń odbiegają dość znacznie od rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach polskich, co oznacza że wymodelowany przebieg leczenia może różnić się od rzeczywistego. Mianowicie, w AW założono, że:

[REDACTED]

- ze względu na fakt, iż w większości publikacji ocena efektywności terapii prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR), konieczne było ich zastosowanie w modelu, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligii do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługujących się wartościami parametru aktywności choroby DAS i DAS28. Wzajemna relacja kryteriów ACR i EULAR nie jest znana;

[REDACTED]

- nie uwzględniono faktu, że zgodnie z PL pacjent leczony biologicznie, u którego uzyskana zostaje niska aktywność lub stan remisji choroby zaprzestaje stosowania dotychczas podawanego leku biologicznego.

Przedstawione wyżej zastrzeżenia łagodzi fakt, że brak jest lepszych danych (np. odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR).

Kolejnym ograniczeniem jest nieuwzględnienie w analizie kosztów leczenia działań niepożądanych. Długotrwała terapia TCZ (jak wskazują wyniki analizy bezpieczeństwa) może prowadzić do rozwinięcia się kosztochłonnych działań niepożądanych, takich jak infekcje, a przede wszystkim bardzo kosztochłonne nowotwory złośliwe. Dodatkowo z analizy bezpieczeństwa wynika, że ze stosowaniem tocilizumabu może wiązać się specyficznie wzrost poziomu całkowitego cholesterolu oraz triglicerydów, wskutek czego część pacjentów miała ordynowane leczenie przeciwcholesterolowe (np. w badaniu LITHE). Nieuwzględnienie kosztów działań niepożądanych oznacza, że ten potencjalny wpływ na koszty zostaje pominięty.

Najpoważniejszymi ograniczeniami przeprowadzonej analizy ekonomicznej są:

- [REDACTED]

[REDACTED]

- oszacowanie skuteczności [REDACTED] oparte zostało na niewiarygodnym porównaniu pośrednim. Na potrzeby porównania pośredniego skuteczność [REDACTED] oszacowano na

podstawie badania

Wnioskodawca doszedł na tej podstawie do wniosku, że należy wykorzystać wartości uzyskane z porównania pośredniego, lecz z przytoczonych danych wynika raczej, że rozważane grupy referencyjne są na tyle różne, że przeprowadzenie porównania pośredniego jest nieuzasadnione. Zgodnie z wytycznymi AOTM w przypadku przeprowadzania porównań pośrednich zaleca się ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Jeżeli różnice są zbyt duże należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne. **W rozważanej sytuacji bardzo istotna różnica w odsetku pacjentów odpowiadających na metotreksat wskazuje, że otrzymujące go populacje nie były podobne.** Należy też zwrócić uwagę, że liczba uczestników badania

Wszystkie te argumenty przemawiają za uznaniem porównania pośredniego dla 6 miesięcy terapii za niewiarygodne, co skutkuje niewiarygodnością obliczeń przeprowadzonych dla tego porównania w analizie ekonomicznej opartej na wynikach analizy klinicznej.

Dodatkowo, w analizie ekonomicznej zdecydowano się na zróżnicowanie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi dla rozważanych technologii, mimo iż nie wszystkie różnice skuteczności zidentyfikowane w analizie efektywności klinicznej były istotne statystycznie. Postępowanie takie uzasadniono odmiennym mechanizmem działania tocilizumabu w porównaniu do leków z grupy anty-TNF i stwierdzono, że nie ma podstaw, aby jako naturalny punkt odniesienia przyjmować identyczną skuteczność porównywanych technologii. W związku z tym wykorzystano oszacowania punktowe różnicy skuteczności rozważanych leków.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania tocilizumabu z komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym

[Redacted]				
Efekty zdrowotne	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		
Porównanie	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6 [Redacted footnote text]

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy AOTM przeprowadzili własne obliczenia dotyczące ceny progowej opakowań leku tocilizumab, kod EAN 5909990678259 oraz EAN 5909990678266, które - dla większej przejrzystości analizy - zostały zamieszczone powyżej w odpowiednich miejscach tekstu.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Jako cel analizy wnioskodawca zadeklarował ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia finansowania ze środków publicznych tocilizumabu (RoActemra) w leczeniu chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po nieskuteczności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF).

[REDACTED]

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono **jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)** [Redacted]

Horyzont czasowy

Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono **w 4-letnim** horyzoncie czasowym, [Redacted]

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano potencjalną populację docelową dla TCZ na podstawie wskazań rejestracyjnych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. [Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lek	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁷ Przed 1 lipca 2012 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lek	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lek	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lek	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--	--	--	--

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Lek			
-----	--	--	--

Lek			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lek				
[Redacted text]				

Lek				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lek			

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy:

[Redacted text block]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	bd	Agencja nie uzyskała niezbędnych danych z NFZ (Pismo: NFZ/CF/DGL/2012/073/0282/W/18000/DK).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Populacja	Roczna liczba pacjentów
------------------	--------------------------------

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Liczba pacjentów

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]

Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wydatki

[Redacted]

Rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]						
Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]						
Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted]

[Redacted text block]

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 70. Rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanego leku

Autorzy rekomendacji	Rekomendacje kliniczne dotycząca wnioskowanego leku
ACR, 2012	Leki biologiczne inne niż inhibitory TNF α (w tym tocilizumab) są zalecane u pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści z wcześniejszych terapii lub ujawniły się u nich poważne działania niepożądane. Leki należy włączyć w razie niepowodzenia wcześniejszego leczenia: lekami modyfikującymi (w monoterapii lub w połączeniu) z następczym dołączeniem lub zamianą na inh bitor TNF α lub inny lek biologiczny niebędący inhibitorem TNF α (ACR 2012).
EULAR, 2010	Pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u którego inhibitor TNF α pierwszego wyboru okazał się nieskuteczny, powinien otrzymać inny inhibitor TNF α , abatacept, rytuksymab lub tocilizumab (EULAR 2010).

Prescrire, 2009	W porównaniach pośrednich tocilizumab z metotreksatem nie wykazał przewagi nad rytuksymabem u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii lekami modyfikującymi oraz inhibitorami TNF α . Nie ma także dowodów na lepszą tolerancję leczenia tocilizumabem, w związku z tym lepiej kontynuować leczenie rytuksymabem, którego profil bezpieczeństwa jest lepiej znany (<i>Prescrire 2009</i>).
------------------------	--

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 71. Rekomendacje agencji HTA

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE, 2012	Tocilizumab w połączeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> - niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) i jego stosowania zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla innych leków anty-TNFα lub - niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) i inhibitory TNFα oraz przeciwwskazań do otrzymywania rytuksymabu (lub wystąpienia działań niepożądanych po rytuksymabie) i jego stosowania zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla innych leków anty-TNFα lub - niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na jeden lub więcej inhibitor TNFα oraz na rytuksymab i - producent udzielił zniżki na lek (<i>NICE 2012</i>).
SMC, 2012	Tocilizumab w monoterapii jest rekomendowany u pacjentów z nietolerancją leczenia metotreksatem lub kiedy dalsza terapia metotreksatem jest niewłaściwa w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym oraz agresywnym u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jednym lub więcej DMARD lub inhibitorami TNFα, była niewystarczająca (<i>SMC 2012</i>).
PTAC, 2011	Komitet rekomenduje refundację tocilizumabu w leczeniu RZS u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie DMARD i przynajmniej jednym inhibitorem TNFα (rekomendacja o niskim priorytecie) Należy przy tym zauważyć, że obecnie toczy się dyskusja, czy utrzymywać lek na liście leków refundowanych od II półrocza 2013 r. Spowodowane jest to stosowaniem tocilizumabu w małej liczbie szpitali i często w razie nieskuteczności rytuksymabu. W chwili obecnej brak jest badań potwierdzających skuteczność stosowania jakichkolwiek leków biologicznych w przypadku niepowodzenia leczenia rytuksymabem (<i>PTAC 2011</i>).
CADTH, 2010	Tocilizumab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie DMARD i inhibitorami TNFα okazało się nieskuteczne . Leczenie należy zacząć od dawki 4 mg/kg* co 4 tygodnie w połączeniu z metotreksatem lub innym DMARD; monoterapia tocilizumabem jest dopuszczalna przy nietolerancji metotreksatu lub gdy jego dalsze stosowanie jest niewłaściwe. Odpowiedź na leczenie należy ocenić po 16 tygodniach i kontynuować terapię tyko, gdy uzyska się odpowiedź (<i>CADTH 2010</i>).
PBAC, 2009; 2010	W lipcu 2009 roku PBAC zaleciła umieszczenie tocilizumabu na liście leków objętych Programem Wysokospecjalistycznych Terapii Lekowych (Highly Specialised Drugs Program) w leczeniu aktywnego ciężkiego RZS w połączeniu z metotreksatem u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNFα . W listopadzie 2009 roku PBAC dopuściła leczenie tocilizumabem w monoterapii u pacjentów z aktywnym ciężkim RZS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorem TNFα . W 2010 roku, po uzyskaniu kolejnych danych na temat bezpieczeństwa, PBAC dopuściła leczenie tocilizumabem w ramach programu jako terapię I linii zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z metotreksatem (<i>PBAC 2009, 2010</i>).
IRF, 2009	IRF stwierdza, że antagoniści TNF-alfa są nadal pierwszym lekiem z wyboru spośród leków biologicznych wykorzystywanych w leczeniu RZS. RoActemra jest obiecującą alternatywą, jednakże do odwołania powinna być cały czas rozważana jako lek drugiego wyboru. Jeden rok leczenia za pomocą RoActemra wynosi ok. 140.000 Dkr. Jest to więcej niż koszt stosowania Remicade i MabThera w normalnych dawkach, ale mniej niż Enbrel, Humira i Orencia. RoActemra jest więcej niż 300 razy droższa niż leczenie doustne (<i>IRF 2009</i>).
HAS, 2009	Lek dopuszczono do użytku szpitalnego. Tocilizumab wskazany jest w leczeniu aktywnego RZS o nasileniu umiarkowanym i ciężkim w skojarzeniu z metotreksatem u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby (klasycznym lub inhibitorem TNFα) . Może także być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niemożliwe po spełnieniu powyższych warunków. Jednocześnie Komisja Przejrzystości zauważyła, iż tocilizumab u pacjentów leczonych uprzednio co najmniej jednym klasycznym DMARD, w tym metotreksatem w najwyższej tolerowanej dawce, nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z inhibitorami TNF α . Przy tym terapia tocilizumabem przynosi te same korzyści, co abataceptem u pacjentów z niepowodzeniem leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF α . Komitet zaznaczył także potrzebę przeprowadzenia dalszych badań nad lekiem (<i>HAS 2009</i>).
TLV, 2009	TLV rekomenduje zawarcie tocilizumabu w spisie leków refundowanych w leczeniu chorych z RZS, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie cDMARD lub inhibitorami TNF α . Tocilizumab należy stosować w skojarzeniu z metotreksatem, chyba że jest to niemożliwe lub niecelowe, wtedy w monoterapii (<i>TLV 2009</i>).

* - zgodnie z ChPL, dawka leku wynosi 8mg/kg co 4 tygodnie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

[Redacted header information]

Austria							
Belgia							
Bułgaria							
Cypr							
Czechy							
Dania							
Estonia							
Finlandia							
Francja							
Grecja							
Hiszpania							
Holandia							
Irlandia							
Islandia							
Litwa							
Luksemburg							
Liechtenstein							
Łotwa							
Malta							
Niemcy							
Norwegia							
Portugalia							
Rumunia							
Słowacja							
Słowenia							

Szwajcaria							
Szwecja							
Węgry							
Wielka Brytania							
Włochy							

[Redacted text block]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detalicznej)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
	-	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detałicznej)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detalicznej)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
	-	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detałicznej)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Produkt	Kraj	Zakres refundacji	Poziom refundacji w leczeniu szpitalnym	Poziom refundacji aptecznej (detailed)	Ewentualne warunki, ograniczenia refundacji



[Redacted content]

⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

11. *Opinie ekspertów*

Tabela poniżej przedstawia opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania TCZ w leczeniu agresywnej postaci RZS.

Tabela 76. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania TCZ w agresywnej postaci RZS

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Eksperci kliniczni			
	<p>Tocilizumab (TCZ) jest lekiem biologicznym o odmiennym mechanizmie działania niż dostępne do tej pory leki biologiczne, polegający na blokowaniu receptorów interleukiny-6 – jednej z najbardziej kluczowych cytokin w patogenezie RZS.</p> <p>Jest jedynym lekiem biologicznym posiadającym zarejestrowane wskazania do stosowania w pierwszej (po nieskuteczności klasycznych leków modyfikujących) oraz drugiej linii leczenia biologicznego (po nieskuteczności leków blokujących TNF) RZS zarówno w terapii skojarzonej z metotreksatem jak i w monoterapii.</p> <p>TCZ posiada dobrze udokumentowany zakres danych klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku w różnych populacjach chorych na RZS (u chorych z nie odpowiadających na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, u chorych nie odpowiadających na leczenie inhibitorami TNF; u nie leczonych wcześniej metotreksatem, w grupie chorych nietolerujących metotreksatu lub u których leczenie MTX było nieskuteczne) – odnosi się to do 5 randomizowanych badań klinicznych III fazy (rejestracyjnych) i szeregu badań porejestracyjnych w tym badania otwarte. - zarówno w randomizowanych badaniach klinicznych, jak w badaniach otwartych wykazano u leczonych tocilizumabem wysokie odsetki remisji , która jest celem leczenia RZS (po 6 miesiącach leczenia – 27% w badaniu OPTION, 32% w badaniu TOWARD, 33% w badaniu LITHE);</p> <p>Tocilizumab jest jak dotąd jedynym lekiem biologicznym, w przypadku którego wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym (tzw. badanie head to head) wyższą skuteczność w monoterapii wobec inhibitora TNF alfa (badanie ADACTA); w badaniu tym wykazano istotnie większy odsetek remisji w 24 tyg. u leczonych tocilizumabem w monoterapii 39,9% w porównaniu do adalimumabu – 10,5%.</p> <p>Obecnie stosowane leki biologiczne w 1 linii leczenia RZS mają ten sam mechanizm działania hamowania TNF alfa ; wprowadzenie tocilizumabu rozszerzyłoby możliwości leczenia chorych na RZS.</p> <p>Dotychczas stosowane leki biologiczne nie są skuteczne w każdym przypadku chorego i zmiana na drugi inhibitor TNF w niektórych przypadkach może również skutkować późniejszą rezygnacją z jego podawania z powodu nieskuteczności czy nietolerancji; istnieje absolutna konieczność poszerzenia wachlarza leków dostępnych do podawania u chorych o leki o odmiennym mechanizmie działania.</p> <p>Wszystkie standardy leczenia rekomendują stosowanie tocilizumabu.</p>	<p>Nie znajdują przyczyn dla których terapia tocilizumabem nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Tocilizumab ze względu na odmienny mechanizm działania oraz dowody kliniczne z randomizowanych badań klinicznych powinien stanowić alternatywę wobec obecnie dostępnych leków biologicznych dla chorych po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy LMPCh lub inhibitorami TNF alfa. Na uwagę zasługują wyjątkowo szeroko udokumentowane dane (badania AMBITION, ACT RAY, ADACT, ACT SURE) dotyczące skuteczności w monoterapii (dla chorych nietolerujących metotreksatu). Lek ten jest stosowany już szeroko w pozostałych krajach Unii Europejskiej, powinien więc również otrzymać finansowanie w warunkach polskich w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p>Uważam, że dostęp do leczenia biologicznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów w Polsce powinien zostać znacznie zwiększony, a wprowadzenie kolejnego leku do systemu refundacyjnego niewątpliwie wymusi konkurencję i korzystnie wpłynie na koszty leczenia.</p>
	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą zapalną chorobą stawów dotyczącą wg ostatnich szacunków 136 000 Polaków (0,5% populacji) (1). Szczyt zachorowań przypada na 35-45 rok życia, choroba dotyczy głównie kobiet. Po 5 latach choroby 50% chorych na rzs traci zdolność do pracy, po 10 latach liczba to wzrasta do 100%. Obecne standardy leczenia (2,3,4) pozwalają na uzyskanie remisji u 70-90% leczonych chorych, co umożliwi powrót do normalnego życia i pracy większości z nich (2).</p> <p>Tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, sulfasalazyna) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu pozwalają na uzyskanie zadawalającej poprawy (co najmniej niska aktywność choroby) u 70% chorych (2). Natomiast 30% wymaga dodania do nich (lub zastąpienia ich</p>	<p>-</p>	<p>RoActemra powinna być stosowana u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwoma syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem, utrzymuje się, wysoka aktywność choroby wyrażona w DAS 28 > 5,1 (lek biologiczny pierwszego rzutu) lub u chorych po niepowodzeniu leczenia lekiem anty TNF alfa lub rytuksymabem (lek drugiego i trzeciego rzutu). Powinna być stosowana w skojarzeniu z metotreksatem</p>

w przypadku działań niepożądanych) tzw. leków biologicznych. Stosowane w kolejnym rzucie leki anty TNF alfa pozwalają na uzyskanie remisji u 40-50% chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lekami tradycyjnymi. Ich skuteczność zmniejsza się w trakcie terapii, tak że po 3 latach kontynuuje je tylko 40% chorych (5,6). Wówczas wskazane jest zastosowanie u nich leków biologicznych o innych mechanizmach działania niż anty TNF alfa (5). Dotychczas w tej sytuacji rekomendowane były rytuksymab i abatacept, które są skuteczne odpowiednio u 12 i 28,9% chorych (5).

RoActemra jest lekiem o innym mechanizmie działania od wszystkich powyższych (monoklonalne przeciwciała przeci receptorowi IL-6). Jak wynika z badań klinicznych w dawce 8mg/kg c.c. może być stosowana: 1/. U chorych, u których nieskuteczne jest leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w tym metotreksatem (7, 8, 9, 10). 2/. W monoterapii, a więc u chorych, którzy nie tolerują metotreksatu (11, 12), 3/. U chorych, u których nieskuteczne było leczenie lekami anty TNF alfa (13, 14).

We wszystkich tych wskazaniach w dawce 8 mg/kg c.c. cechuje się podobną skutecznością sięgającą po 6 miesiącach leczenia – 27% w badaniu OPTION (7), 30% w badaniu TOWARD (8) i 33% (badanie LITHE). W rekomendacjach EULAR lek ten jest zalecany w trzeciej linii po niepowodzeniu leczenia lekami anty TNF alfa (4).



(mimo, iż brak danych potwierdzających taką konieczność), wyjątkowo gdy jest on przeciwwskazany w monoterapii (aspekty praktyczne po uzyskaniu remisji, zalecenia NICE). Leczenie należy przerwać jeśli po 3 miesiącach nie uzyskuje się wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS 28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby. Jeśli uzyskano niską aktywność choroby leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej kolejny rok (zalecenia EULAR dotyczące terapii rzs z 2010 r.) (4)



Warunkiem jego zastosowania jest cena nie wyższa od innych leków stosowanych w danym rzucie terapii czyli anty TNF w pierwszym rzucie, rytuksymabu w drugim rzucie. W Anglii jest to cena 9295 funtów za roczne leczenie jednego chorego o wadze 70 kg pomniejszona o upust, który jest przedmiotem tajemnicy handlowej (szacuję, że cena nie przekracza 8 500 funtów).

Przedstawiony mi do oceny program lekowy nie odpowiada obecnie obowiązującym rekomendacjom EULAR dotyczącym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Ale jest on zgodny z innymi programami lekowymi obowiązującymi od 1 lipca br, które również nie odpowiadają obowiązującym zaleceniom ze szkodą dla chorych i Narodowego Funduszu Zdrowia. Lokalizacja w nim tocilizumabu jako leku pierwszego, drugiego i trzeciego rzutu jest zgodna ze stanem obecnej wiedzy (EULAR aktualnie nie zaleca tego leku w pierwszej linii leczenia lekami biologicznymi, jest on zarezerwowany jedynie dla leków anty TNF alfa). Uważam, że do czasu zamiany wszystkich programów lekowych w reumatoidalnym zapaleniu stawów program dotyczący tocilizumabu można zaakceptować, ale wymaga on naniesienia następujących poprawek:

W części I Tocilizumab

A. Kryteria kwalifikacji pkt. 3 Do programu kwalifikuje się 2) pacjentów z agresywną postacią RZS a/ przez okres co najmniej 6 miesięcy... metotreksatem... w tym co najmniej 3 miesiące w dawce 25-30 mg/tydzień. Komentarz. Określenie „maksymalne dawki metotreksatu” jest nieprecyzyjne i może być przedmiotem dyskusji. Wg zaleceń EULAR jest to 30 mg/tydzień, wg NICE i zapisów innych programów lekowych w Polsce 25 mg/tydz. B. Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej lub Jednorodnych Grup Pacjentów. 1. Do programu kwalifikowani są również pacjenci ..., nieujętymi wcześniej w opisach programów, pod warunkiem, że lek był zastosowany zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie. Komentarz. Wobec dużej inicjatywy firm

			<p>(badania leku, darowizny, upusty, itp.) lekami biologicznymi leczeni są niekiedy chorzy nie wymagający tego leczenia. Można ich przenieść do programu NFZ jeśli rzeczywiście mają do tego wskazania a te zostały ściśle opisane w programie lekowym. E. Kryteria i warunki zamiany terapii: 4. Zamiana terapii ... usunąć w całości pkt 3) i 4) gdyż są przepisane z innych programów a nie wiążą się z tocilizumabem.</p>
	<p>Preparat RoActemra (tocilizumab) stanowi cenne uzupełnienie dostępnej dotychczas puli leków biologicznych charakteryzujących się odmiennym mechanizmem działania polegającym na blokadzie receptorów interleukiny-6, cytokiny uważanej za kluczową w patogenezie RZS.</p> <p>Jako jedyny lek biologiczny zarejestrowany jest we wskazaniu do leczenia RZS w terapii skojarzonej z metotreksatem, jak również w monoterapii zarówno w 1 i 2 linii leczenia biologicznego.</p> <p>Dane kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w różnych populacjach chorych na RZS są dobrze udokumentowane. Dotyczą chorych nieodpowiadających na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, u chorych nie odpowiadających na leczenie inhibitorami TNF, u nie leczonych wcześniej metotreksatem, u chorych nie tolerujących metotreksatu czy wreszcie u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było nieskuteczne, co potwierdziło 5 randomizowanych badań klinicznych III fazy (rejestracyjnych) i szereg badań porejestracyjnych w tym badania otwarte. Zarówno w randomizowanych badaniach klinicznych, jak w badaniach otwartych wykazano u leczonych tocilizumabem wysokie odsetki remisji, która jest celem leczenia RZS (po 6 miesiącach leczenia – 27% - badanie OPTION, 32% - badanie TOWARD, 33% - badanie LITHE).</p> <p>W próbie klinicznej ADACTA tocilizumab okazał się jedynym lekiem biologicznym, w przypadku którego w randomizowanym badaniu klinicznym (tzw. badanie head to head) wykazano wyższą skuteczność w monoterapii wobec inhibitora TNF alfa. W badaniu tym wykazano statystycznie istotny wyższy odsetek remisji w 24 tyg. u leczonych tocilizumabem w 39,9% w porównaniu do adalimumabu – 10,5%.</p> <p>Obserwacje poczynione w kierowanej przeze mnie klinice wykazują zadziwiającą skuteczność tocilizumabu potwierdzoną obiektywną oceną aktywności stanu zapalnego, którego wykładniki (OB, CRP) podlegają normalizacji w pierwszych miesiącach terapii. Również profil działań niepożądanych nie różni się od innych leków biologicznych.</p> <p>Dotychczas stosowane leki biologiczne w 1 linii leczenia RZS, to leki należące do jednej klasy – inhibitorów TNF alfa – posiadające ten sam mechanizm działania oraz mające podobną skuteczność. Wprowadzenie tocilizumabu rozszerzyłoby możliwości leczenia chorych na RZS.</p> <p>Stosowane powszechnie inhibitory TNF alfa pozwalają na osiągnięcie remisji u ok. 30% chorych stąd istnieje konieczność poszerzenia dostępności leków o innych mechanizmach działania.</p>	<p>-</p>	<p>Odmienny mechanizm działania tocilizumabu oraz skuteczność potwierdzona w licznych randomizowanych badaniach klinicznych wskazuje, że lek stanowi dodatkową możliwość wobec obecnie dostępnych leków biologicznych, zwłaszcza dla chorych z udokumentowaną nieskutecznością lub nietolerancją preparatów z grupy LMPCh czy inhibitorów TNF alfa. Tocilizumab jest powszechnie stosowany w innych krajach Unii Europejskiej, stąd polski producent również powinien otrzymać możliwość dostępu do tego leku w ramach proponowanego programu lekowego.</p>
	<p>Tocilizumab (TCZ) wykazuje skuteczność w terapii RZS o średnio aktywnym i aktywnym przebiegu</p> <ol style="list-style-type: none"> W leczeniu skojarzonym z metotreksatem (MTX), u chorych z nieadekwatną odpowiedzią na 1 lub więcej DMARDs lub inhibitory TNF-alfa W monoterapii w przypadkach nietolerancji lub przeciwwskazań dl leczenia MTX co wykazały randomizowane kontrolowane placebo badania kliniczne i ich kontynuacje otwartej fazy <p>- skuteczność i bezpieczeństwo TCZ są porównywalne do stosowanych w powyższym wskazaniu inhibitorów TNF-alfa i rytuksymabu</p>	<p>Nie wykazano przewagi TCZ nad innymi lekami biologicznymi w badaniach <i>head to head</i>.</p>	<p>TCZ jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-IL6R o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie oraz efektywności kosztowej w średnio aktywnym i aktywnym RZS u dorosłych. W połączeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja terapeutyczna, w przypadkach nieadekwatnej odpowiedzi na DMARDs i inh bitory TNF-alfa oraz w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia rytuksymabem. U chorych z nietolerancją/przeciwwskazaniem do MTX może być stosowany w monoterapii. Podawany dożylnie 1x w</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - w przebiegu terapii TCZ wykazano szybką poprawę sprawności fizycznej z wyraźnym pozytywnym wpływem na poczucie jakości życia, funkcjonowanie społeczne i zawodowe - analiza farmakoekonomiczna wskazuje na efektywność kosztową terapii TCZ w powyższym wskazaniu - postać dożylna leku pozwala na odpowiednią kontrolę przyjmowania leku (compliance) oraz monitorowanie stanu chorego i działań niepożądanych przed, w czasie i po wlewie oraz daje możliwość monitorowania innych stanów chorobowych stwierdzanych u chorego; wygodne dawkowanie leku (co 4 tygodnie). 		<p>miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku. Rekomenduję finansowanie CZP ze środków publicznych we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym jako nową opcję terapeutyczną, poszerzającą możliwości indywidualnego doboru terapii do różnorodnych przypadków klinicznych.</p>
	<p>Tocilizumab jest lekiem biologicznym o działaniu polegającym na blokowaniu interleukiny-6 – jednej z kluczowych cytokin w patomechanizmie RZS. Może być stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z Methotrexatem (MTX), jest zarejestrowany zarówno w 1 jak i w 2 linii leczenia biologicznego w ty, i w tych populacjach chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie LMPCh, na leczenie inhibitorami TNF-alfa, nie tolerują leczenia MTX, wzgl. Leczenie MTX nie było skuteczne.</p> <p>Zarówno w badaniach III-fazy jak i w badaniach otwartych wykazano wysoką skuteczność tocilizumabu w leczeniu RZS: 27% remisji w badaniu OPTION, 33% - TOWARD, 32% - LITHE.</p> <p>W jedynym badaniu head-to-head (badanie ADACTA) wykazano istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z Adalimumabem, Tocilizumab 39,9% remisji do 10,5% remisji w leczeniu Adalimumabem.</p> <p>Ponadto Tocilizumab wykazuje się lepszym profilem działań niepożądanych – co własnym doświadczeniem w stosowaniu tego leku potwierdzam.</p> <p>Wprowadzenie tocilizumabu rozszerzyłoby możliwości leczenia RZS o lek, który należy do innej klasy niż dotychczas u nas stosowane leki biologiczne należące do inhibitorów TNF-alfa co też z pewnością zwiększyłoby skuteczność stosowanych terapii biologicznych.</p> <p>Wszystkie standardy EULAR rekomendują stosowanie tocilizumabu.</p>	-	<p>Ze względu na odmienny mechanizm działania tocilizumab powinien stanowić dostępną alternatywę wobec dotychczas dostępnych leków biologicznych, które są niemal wyłącznie inhibitorami TNF-alfa. Jest szeroko stosowany we wszystkich krajach UE. Proponuję by tocilizumab finansować w ramach programu lekowego.</p>
Stowarzyszenie pacjentów			
	<p>Tocilizumab jest lekiem biologicznym o działaniu na cytokinę IL-6, a więc jego działanie jest inne niż leków biologicznych stosowanych dotychczas, działających na TNF-alfa i limfocyty T. Pozwoli na leczenie tych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, u których inne leczenie nie przynosi pożądanych efektów terapeutycznych. Leczenie to powinno zatrzymać postęp choroby lub go spowolnić, co stanowi profilaktykę niepełnosprawności u tych chorych.</p>	-	<p>Lek powinien być stosowany u tych chorych, u których inne sposoby leczenia nie dają odpowiednich efektów terapeutycznych. Z uwagi na wysoką cenę bez finansowania ze środków publicznych jest niedostępny dla znaczącej większości chorych, u których mógłby być stosowany.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Problem zdrowotny

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

Alternatywne technologie medyczne

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]



Uwagi do zapisów programu lekowego



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Tocilizumab został pozytywnie oceniony przez większość zagranicznych agencji HTA w leczeniu RZS, jednak pod określonymi warunkami, tj. najczęściej u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby (klasycznym lub/i inhibitorem TNF α).

13. Źródła

Piśmiennictwo

- ChPL RoActemra http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
- ChPL ADA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- ChPL ETN http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
- ChPL INF http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
- ChPL MatThera http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
- EPAR RoActemra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf
- Zmiana EPAR http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000955/WC500094604.pdf
- TPZ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622>

Problem zdrowotny

- Szczeklik 2010 Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
- Puszczewicz 2010 Puszczewicz M. (red.). Wielka Interna. Reumatologia. Medical Tribune Polska 2010
- EULAR 2010 <http://ard.bmj.com/content/early/2010/05/04/ard.2009.126532.full.pdf>

Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu

- Rek Pol 2012 Gluszek P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczące diagnostyki i leczenia chorób reumatycznych. Reumatologia 2012; 50, 2: 83-90.
- Analiza kliniczna
- Nishimoto 2004 Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody. Arthritis & Rheumatism 2004; 50(6):1761-1769.
- Straub RH, Härle P, Yamana S, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Ant body Therapy Favors Adrenal Androgen Secretion in Patients With Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism 2006; 54(6):1778-1785.
- Nishimoto 2009 Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Annals of the Rheumatic Diseases 2009; 68:1580:1584.
- CHARISMA Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial of the Interleukin-6 Receptor Antagonist, Tocilizumab, in European Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had an Incomplete Response to Metho-trexate. Arthritis & Rheumatism 2006; 54(9):2817-2829.
- LITHE Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Responses to Metho-trexate. Arthritis & Rheumatism 2011; 63(3):609-621.
- OPTION Smolen JS, Martinez Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its antiinflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. Annals of the Rheumatic Diseases 2012; 71:687-693.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roch A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008; 371:987-997.

	<p>Ramos-Remus C, Muriel-Vizcaino. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. <i>Future Rheumatology</i> 2008; 3(5):429-434.</p>
RADIATE	<p>Garnero P, Thompson E, Woodworth T, et al. Rapid and Sustained Improvement in Bone and Cartilage Turnover Markers With the Anti-Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2010; 62(1):33-43.</p> <p>Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2008; 67:1516-1523.</p> <p>Choy E. RADIATE: more treatment options for patients with an inadequate re-sponse to tumor necrosis factor antagonists. <i>Nature Clinical Practice Rheumatology</i> 2009; 5(2):66-67.</p> <p>Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis re-fractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week random-ized controlled RADIATE study. <i>Rheumatology</i> 2012 Jun 28.</p> <p>Karsdal MA, Schett G, Emery P, et al. IL-6 Receptor Inhibition Positively Modulates Bone Balance in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Re-sponse to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: Biochemical Marker Analysis of Bone Metabolism in the Tocilizumab RADIATE Study (NCT00106522). <i>Semin Arthritis Rheum</i> xx:xxx; (article in press).</p>
ROSE	<p>Tanaka Y, Abe T, Takeuchi T, et al. Rheumatoid arthritis – non TNFα biological therapies. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 2010; 13 (Suppl. 1): 95–105.</p>
SAMURAI	<p>Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2012; 71:198-205.</p> <p>Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled mono-therapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2007; 66:1161-1167.</p> <p>Funahashi K, Koyano S, Miura T, et al. Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level. <i>Modern Rheumatology</i> 2009; 19:507-512.</p> <p>Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs</p> <p>Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. <i>Modern Rheumatology</i> 2011; 21:10-15.</p>
SATORI	<p>Kawashiri S, Kawakami A, Yamasaki S, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology International</i> 2011; 31:451-456.</p> <p>Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate re-sponse to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. <i>Modern Rheumatology</i> 2009; 19:12-19.</p>
TOWARD	<p>Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study. <i>Modern Rheumatology</i> 2010; 20:539-547.</p> <p>Genovese M, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2008; 58(10):2968-2980.</p>
ARMADA	<p>Feist E, Burmester GR. Is tocilizumab in combination with traditional DMARDs safe and effective for patients with active RA? <i>Nature Clinical Practice Rheumatology</i> 2009; 5(3):128-129.</p> <p>Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2003; 48 (1):35-45.</p>
CHANGE	<p>Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2006; 65:753-759.</p> <p>Miyasaka N, The CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. <i>Modern Rheumatology</i> 2008; 18:252-262.</p>
Keystone 2004	<p>Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment With Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate</p>

- Therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(5):1400-1411.
- Kim 2007** Kim H, Lee S, Song YW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10:9-16.
- STAR** Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- α monoclonal antibody and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *The Journal of Rheumatology* 2003; 30(12):2563-2571.
- van de Putte 2003** van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62:1168-1177.
- van de Putte 2004** van de Putte LBA, Atkins CA, Sany J, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63:508-516.
- Combe 2006** Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65:1357-1362.
- Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68:1146-1152.
- Moreland 1997** Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337(3):141-147.
- Moreland 1999** Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130:478-486.
- Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, et al. Health-Related Quality of Life and Functional Status of Patients with Rheumatoid Arthritis Randomly Assigned to Receive Etanercept or Placebo. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(1):128-139.
- TEMPO** Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *The Lancet* 2004; 363(9410):675-681.
- van der Heijde D, Landewé R, Klareskog L, et al. Presentation and Analysis of Data on Radiographic Outcome in Clinical Trials. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52(1):49-60.
- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of Etanercept and Methotrexate, Alone and Combined, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54(4):1063-1074.
- van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, et al. Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56(12):3928-3939.
- van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67:1267-1270.
- Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67:1444-1447.
- Keystone E, Freundlich B, Schiff M, et al. Patients with Moderate Rheumatoid Arthritis (RA) Achieve Better Disease Activity States with Etanercept Treatment Than Patients with Severe RA. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36(3):522-531.
- Weinblatt 1999** Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340(4):253-259.
- Abe 2006** Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2006; 33(1):37-44.
- ATTEST** Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67:1096-1103.
- ATTRACT** Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo on rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *The Lancet* 1999; 354(9194):1932-1939.
- Antoni C, Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999; 17(Suppl 18):S73-S77.
- Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Annals of the*

Rheumatic Diseases 2004; 63:149-155.

Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair W, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343:1594-602.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained Improvement Over Two Years in Physical Function, Structural Damage, and Signs and Symptoms Among Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab and Methotrexate. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(4):1051-1065.

Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of Radiographic Benefit of Treatment With Infliximab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients Who Had No Clinical Improvement. *Arthritis and Rheumatism* 2005, 52(4):1020-1030.

Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The Safety of Infliximab, Combined With Background Treatments, Among Patients With Rheumatoid Arthritis and Various Comorbidities. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54(4):1075-1086.

Maini 1998

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1998; 41(9):1552-1563.

START

Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66(9):1233-1238.

Taylor 2004

Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of Ultrasonographic Assessment of Synovitis and Joint Vascularity With Radiographic Evaluation in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Infliximab Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(4):1107-1116.

Zhang 2006

Zhang F, Hou Y, Huang F, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. *APLAR Journal of Rheumatology* 2006; 9:127-130.

**Edwards 2004
Strand 2006**

Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350:2572-2581.

DANCER

Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology* 2006; 45:1505-1513.

Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54(5):1390-1400.

REFLEX

Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35(1):20-30.

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54(9):2793-2806.

Keystone E, Burmester GR, Furie R, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes in a Rituximab Trial in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 59(6):785-793.

SERENE

Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68:216-221.

Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69:1629-1635.

Breedveld 2007

Breedveld F, Agarwal S, Yin M, et al. Rituximab Pharmacokinetics in Patients With Rheumatoid Arthritis: B-Cell Levels Do Not Correlate With Clinical Response. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 47:1119-1128.

Emery 2008

Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67:1516-1523.

Strand 2012

Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised controlled RADIATE study. *Rheumatology* 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].

Komunikat

http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1317/original/DDL_Roactemra_Final_Nov_2010_2.pdf?1291636403

Analiza ekonomiczna

[Redacted content]

Analiza wpływu na budżet

Rekomendacje kliniczne na temat wnioskowanej technologii

- ACR 2012 <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/Singh%20et%20al-ACR%20RA%20GL-May%202012%20AC&R.PDF#toolbar=1>
- EULAR 2010 <http://ard.bmi.com/content/early/2010/05/04/ard.2009.126532.full.pdf>
- Prescrire, 2009 <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
- Rekomendacje agencji HTA
- NICE 2012 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13669/58202/58202.pdf>
- SMC 2012 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_RESUBMISSION_FINAL_Aug_2012_amended_29.08.12.pdf
- PTAC 2011 <http://www.pharmac.govt.nz/2012/01/25/2011%2011%20PTAC%20web%20minutes.pdf.pdf>
<http://www.pharmac.govt.nz/2012/08/06/Proposal%20Relating%20to%20the%20Funding%20of%20Certain%20Pharmaceuticals%20in%20DHB%20Hospitals.pdf>
<http://www.pharmac.govt.nz/2012/08/06/Musculoskeletal%20Group%20Web%20Minutes.pdf>
- CADTH 2010 http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Actemra-Nov-19-2010.pdf
- PBAC 2009, 2010 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/93D4658720E43365CA2576CF00C394E/\\$File/Tocilizumab%20112009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/93D4658720E43365CA2576CF00C394E/$File/Tocilizumab%20112009.pdf)
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/93D4658720E43365CA2576CF00C394E/\\$File/Tocilizumab%20112009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/93D4658720E43365CA2576CF00C394E/$File/Tocilizumab%20112009.pdf)
- IRF 2009 http://www.irf.dk/en/reviews/roactemta_tocilizumab.htm
- HAS 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/roactemra_ct_6352.pdf
- TLV 2009 http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2009/bes091125-roactemra.pdf

14. Załączniki

