

# **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

## **ZASTOSOWANIE CERTOLIZUMABU PEGOL W LECZENIU REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW**

Wersja 1.00

---

Kraków –grudzień 2011



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 5 grudnia 2011 r.

[Redacted text block]

Niniejszy dokument stanowi aktualizację opracowania:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**UCB Pharma Sp.z.o.o. - Vedim Sp.z.o.o**

ul. Kruczkowskiego 8

00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted signature]

## SPIS TREŚCI

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Cel analizy problemu decyzyjnego.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
2.1. Populacja docelowa .....	12
2.2. Definicja .....	12
2.3. Epidemiologia.....	12
2.4. Etiopatogeneza .....	12
2.5. Rozpoznanie .....	13
2.6. Objawy kliniczne .....	16
2.7. Rokowanie i historia naturalna choroby.....	16
2.8. Ocena zaawansowania i aktywności choroby .....	17
2.8.1. Ocena zaawansowania choroby .....	18
2.8.2. Ocena aktywności choroby .....	19
2.8.3. Ocena wydolności czynnościowej.....	20
2.8.4. Ocena odpowiedzi na leczenie.....	23
2.9. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów .....	25
2.9.1. Edukacja pacjenta.....	26
2.9.2. Rehabilitacja.....	26
2.9.3. Leczenie ortopedyczne i chirurgiczne .....	26
2.9.4. Leczenie farmakologiczne.....	26
<b>3. Wytyczne postępowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów .....</b>	<b>28</b>
3.1. Wytyczne polskie .....	28
3.2. Wytyczne zagraniczne .....	29
3.3. Podsumowanie wytycznych .....	30
<b>4. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów .....</b>	<b>32</b>
4.1. Certolizumab .....	32
4.2. Adalimumab .....	33
4.3. Golimumab.....	34
4.4. Etanercept.....	36
4.5. Infliksimab .....	37
4.6. Abatacept.....	38

4.7.	Rytuksymab .....	39
4.8.	Tocilizumab .....	41
<b>5.</b>	<b>Metodyka wstępnej analizy klinicznej .....</b>	<b>43</b>
5.1.	Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej .....	43
5.2.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej .....	43
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych .....	44
5.3.1.	Wstępna strategia wyszukiwania .....	44
5.3.2.	Selekcja odnalezionych publikacji .....	44
5.3.3.	Analiza wyników .....	45
5.4.	Wyniki wyszukiwania .....	45
<b>6.</b>	<b>Wstępna analiza kliniczna .....</b>	<b>46</b>
6.1.	Certolizumab .....	46
6.2.	Adalimumab .....	49
6.3.	Etanercept .....	51
6.4.	Golimumab .....	52
6.5.	Infliksimab .....	53
6.6.	Abatacept .....	55
6.7.	Rytuksymab .....	56
6.8.	Tocilizumab .....	56
6.9.	Podsumowanie .....	58
<b>7.</b>	<b>Rekomendacje finansowe .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Dostępność poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce .....</b>	<b>61</b>
8.1.	Status refundacyjny .....	61
8.2.	Zasady finansowania .....	61
8.2.1.	Terapeutyczny Program Zdrowotny .....	61
8.2.2.	.....	63
8.3.	Koszty certolizumabu oraz leków opcjonalnych .....	63
<b>9.</b>	<b>Aktualna praktyka kliniczna .....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Uzasadnienie wyboru komparatorów .....</b>	<b>69</b>
<b>11.</b>	<b>Definiowanie problemu decyzyjnego .....</b>	<b>71</b>
11.1.	Populacja .....	71
11.2.	Interwencja .....	71
11.3.	Komparatory .....	71
11.4.	Punkty końcowe .....	72

<b>12. Zakres analiz oceny technologii medycznych .....</b>	<b>74</b>
12.1.1. Analiza kliniczna.....	74
12.1.2. Analiza ekonomiczna .....	75
12.1.3. Analiza wpływu na budżet.....	75
<b>13. Bibliografia.....</b>	<b>77</b>
<b>14. Spis tabel.....</b>	<b>81</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ABT</b>	Abatacept
<b>ACR</b>	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>ACR20</b>	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 20% wg kryteriów ACR
<b>ACR50</b>	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 50% wg kryteriów ACR
<b>ACR70</b>	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 70% wg kryteriów ACR
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>anty-CCP</b>	Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi ( <i>Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>BAS</b>	Badania kliniczne bez grup kontrolnych ( <i>Before After Studies</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BIW</b>	Dwa razy w tygodniu ( <i>Biweekly</i> )
<b>CENTRAL</b>	Rejestr badań kontrolowanych Biblioteki Cochrane'a ( <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności; przedział ( <i>Confidence Interval</i> )

<b>CRP</b>	Białko C-reaktywne ( <i>C-reactive protein</i> )
<b>CZP</b>	Certolizumab pegol
<b>DARE</b>	Baza ustrukturyzowanych abstraktów przeglądów systematycznych ( <i>Database of Abstract of Review of Effects</i> )
<b>DAS / DAS28</b>	Wskaźnik aktywności choroby ( <i>Disease Activity Score / Disease Activity Score 28</i> )
<b>DAS28-CRP</b>	Modyfikacja skali DAS28 uwzględniająca stężenia białka C-reaktywnego ( <i>Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein</i> )
<b>DMARD</b>	Lek modyfikujący przebieg choroby ( <i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i> )
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>Evidence-Based Medicine</i> )
<b>EMBASE</b>	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych ( <i>Excerpta Medica Database</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>EOW</b>	Podanie leku co dwa tygodnie ( <i>Every Other Week</i> )
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>EULAR</b>	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi ( <i>European League Against Rheumatism</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FU</b>	Okres obserwacji ( <i>Follow up</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GMB</b>	Golimumab
<b>HAQ</b>	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia ( <i>Health Assessment Questionnaire</i> )

<b>HAQ-DI</b>	Wskaźnik niepełnosprawności -część kwestionariusza HAQ ( <i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylnie podanie leku ( <i>Intravenous</i> )
<b>IL</b>	Interleukina
<b>INF</b>	Infliksimab
<b>IS</b>	Wynik (różnica) istotny statystycznie ( <i>Statistically Significant</i> )
<b>mc</b>	Masa ciała
<b>MEDLINE</b>	Bibliograficzna baza z zakresu medycyny i nauk pokrewnych ( <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Statistically Not Significant</i> )
<b>NSAID</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne ( <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i> )
<b>OB</b>	Poziom sedymentacji erytrocytów - Odczyn Biernackiego
<b>OW</b>	Podanie leku raz na tydzień



*(Once a Week)*

<b>p</b>	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) <i>(P-value)</i>
<b>PET top-5 score</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>(Problem Elicitation Technique)</i>
<b>PGA</b>	Ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta <i>(Patient's Global Assessment)</i>
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PS</b>	Przegląd systematyczny <i>(Systematic Review)</i>
<b>RB</b>	Korzyść względna <i>(Relative Benefit)</i>
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
<b>RR</b>	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
<b>RTG</b>	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie <i>(Radioisotope Thermoelectric Generator)</i>
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów <i>(Rheumatoid Arthritis)</i>
<b>SAE</b>	Ciężkie działanie niepożądane <i>(Serious Adverse Event)</i>
<b>SF-36</b>	Standardowy kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem <i>(Medical Outcome Study Short Form 36)</i>
<b>SIGN</b>	Szkocka Międzyuczelniana Sieć Zaleceń <i>(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)</i>
<b>SJC</b>	Liczba obrzękniętych stawów <i>(Swollen Joint Count)</i>
<b>TJC</b>	Liczba bolesnych/tkliwych stawów <i>(Tender Joint Count)</i>
<b>TCB</b>	Tocilizumab

- TNF** Czynniki martwicy nowotworów  
(*Tumor Necrosis Factor*)
- TPZ** Terapeutyczny Program Zdrowotny
- VAS** Analogowa skala wizualna  
(*Visual Analog Scale*)

## 1. CEL ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie aktualnego sposobu leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, a także roli i miejsca certolizumabu pegol w tym wskazaniu.

Zebrane na potrzeby dokumentu dane posłużą określeniu zakresu analizy oceny technologii medycznych dotyczących stosowania certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych pacjentów, które będą stanowić część wniosku o finansowanie tego leku ze środków publicznych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentacja dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych, które są zalecane w leczeniu RZS,
4. wstępna ocena kliniczna poszczególnych opcji terapeutycznych,
5. zasady finansowania w Polsce wybranych leków stosowanych w terapii RZS ,
6. rekomendacje agencji HTA na świecie w sprawie finansowania ocenianych opcji terapeutycznych w leczeniu RZS,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać certolizumab pegol w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie certolizumabu ze środków publicznych.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową w ramach APD stanowią dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów.

### 2.2. Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec przewlekłe postępujący) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. [1]

### 2.3. Epidemiologia

Częstość występowania choroby różni się w zależności od położenia geograficznego. Szacuje się, iż w krajach północnej Europy oraz w Ameryce Północnej chorobowość na RZS waha się w granicach 0,5-1,1%, natomiast zapadalność w ciągu roku wynosi około 20-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. W krajach Europy południowej choroba występuje rzadziej, chorobowość wynosi 0,3-0,7%, natomiast zapadalność szacowana jest na około 10-20 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców w ciągu roku. [2, 3] Z danych opublikowanych przez CDC (Centres for Disease Control and Prevention) wynika, że w latach 2007-2009 na terenie Stanów Zjednoczonych odnotowano 22,2% (49,9 mln) nowych przypadków RZS. Ryzyko wystąpienia RZS wzrastało znacząco wraz z wiekiem i było istotnie statystycznie większe ( $p < 0,001$ ) wśród kobiet (24,3%) aniżeli wśród mężczyzn (18,2%). [4] Nie odnaleziono badań epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej. Według danych AOTM w Polsce RZS jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. [5]. Z prowadzonej od niedawna w Polsce ewidencji osób aplikujących o zakwalifikowanie do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego wynika, że w roku 2010 (dane na dzień 25.11) złożono 2938 wniosków o otrzymanie leczenia biologicznego z wykazu świadczeń gwarantowanych. [6]

### 2.4. Etiopatogeneza

Przyczyna RZS nie jest do końca poznana. W patogenezie choroby rolę odgrywają czynniki środowiskowe (np. zakażenia wirusowe, mykoplazmatyczne i bakteryjne), genetyczne (przede wszystkim obecność antygenów MHC klasy II, głównie DRB1) i zaburzenia immunologiczne oraz stres. Szacuje się, iż czynniki genetyczne są odpowiedzialne w około 50-60% za rozwój choroby. [7, 8] Prawdopodobnym jest, iż inicjacja i podtrzymanie choroby wiąże się z odpowiedzią limfocytów T

CD45RO+ na nieznaną antygen lub antygeny (egzogenne lub własne) u osoby genetycznie predysponowanej. [7]

Pobudzone limfocyty T uwalniają cytokiny takie jak IL-2 i IFN- $\gamma$ , które aktywują monocyty i makrofagi uwalniające inne cytokiny (IL-1, TNF- $\alpha$ ) oraz czynniki wzrostu. W wyniku tego następuje pobudzenie fibroblastów oraz komórek śródbłona, co prowadzi do tworzenia nowych naczyń i pobudzenia osteoblastów. Cytokiny prozapalne zwiększają również biosyntezę i aktywność cyklooksygenazy 2, a także wytwarzanie tlenku azotu w komórkach linii osteoblastycznej i osteoklastycznej. Tlenek azotu, który produkowany jest w dużych ilościach w błonie maziowej, wpływa na odpowiedź osteoblastów i osteoklastów na działanie cytokin. Cytokiny TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  należą do podstawowych czynników prozapalnych i ich stężenie jest znacznie podwyższone w zmienionym zapalnie płynie stawowym oraz w tkankach. [7]

Istnieje pogląd, iż hormony również mogą mieć wpływ na rozwój RZS. Kobiety trzy razy częściej zapadają na tę chorobę niż mężczyźni. W czasie ciąży objawy RZS zmniejszają się u 75% kobiet już w I trymestrze, natomiast ulegają pogorszeniu po porodzie. [7, 9] Według jednej z hipotez środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać prawdopodobieństwo rozwoju RZS. [9]

## 2.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów ustala się na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology, ACR). Do roku 2010 obowiązywał system klasyfikacji opracowany w 1987 r., który obejmuje 5 kryteriów klinicznych, jedno immunologiczne i jedno radiologiczne (Tabela 1). W 2010 r. opublikowane zostały nowe kryteria rozpoznania RZS, opracowane we współpracy z europejskim EULAR (Tabela 2). Zgodnie z nowymi kryteriami ocenę należy przeprowadzić u pacjentów, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej przynajmniej jednego stawu, którego nie można wyjaśnić inną chorobą (np. toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna). Chorobę klasyfikuje się na podstawie uzyskanej sumy punktów z poszczególnych kategorii. Wynik  $\geq 6$  pkt oznacza pierwsze rozpoznanie RZS. Pacjentów z wynikiem  $<6$  pkt nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełnić kryteria w późniejszym czasie, podczas kolejnej oceny. [10]

Wczesne rozpoznanie choroby umożliwi ocenę markerów serologicznych charakterystycznych dla reumatoidalnego zapalenia stawów (przeciwciała przeciwkeratynowe (AKA), czynnik okolojądrowy (APF), przeciwciała anty-RA33, przeciwciała anty-Sa i przeciwciała anty-CCP). [11]

Tabela 1.  
Kryteria klasyfikacji RZS wg ACR<sup>a</sup> [7, 12]

Kryteria	Definicja
<b>1. Sztywność poranna stawów</b>	Sztywność poranna w stawach i wokół stawów, utrzymująca się $\geq 1$ godz. do wystąpienia znacznej poprawy
<b>2. Zapalenie <math>\geq 3</math> stawów</b>	Jednoczesny obrzęk lub wysięk $\geq 3$ stawów (spośród 14 stawów po stronie prawej lub lewej: stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe, nadgarstkowe, łokciowe, kolanowe, skokowe i śródstopno-paliczkowe) stwierdzony przez lekarza; obecność tylko obrysu kostnego stawu nie spełnia kryterium
<b>3. Zapalenie stawów ręki</b>	Zapalenie $\geq 1$ stawu (dotyczy stawów nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych)
<b>4. Symetryczne zapalenie stawów</b>	Jednoczesność i jednoimiennosc obustronnych zmian zapalnych, obustronne zapalenie stawów śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych i śródstopno-paliczkowych spełnia kryterium bez zachowania absolutnej symetryczności
<b>5. Guzki reumatoidalne</b>	Guzki podskórne nad wyniosłościami kostnymi po stronie wyprostnej lub w okolicach stawów, stwierdzone przez lekarza
<b>6. Obecność czynnika reumatoidalnego we krwi</b>	Wykazana metodą, w której odsetek dodatnich wyników w grupie kontrolnej stanowi $< 5\%$
<b>7. Zmiany radiologiczne</b>	Obecność nadżerek i osteoporozy przystawowej zajętych stawów w zdjęciu radiologicznym ręki lub nadgarstka w projekcji AP (obecność tylko osteoporozy wyklucza RZS)

a) do ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie 4 z 7 kryteriów. Kryteria 1-4 muszą być spełnione przez  $\geq 6$  tygodni

Tabela 2.  
Nowe kryteria klasyfikacji RZS wg ACR/EULAR z 2010 r. [10]

Oceniana kategoria	Wynik	Punktacja
<b>A. zajęcie stawów<sup>a</sup></b>	1 duży staw <sup>b</sup>	0 pkt.
	2-10 dużych stawów	1 pkt.
	1-3 małych stawów <sup>c</sup> (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 pkt.
	4-10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3 pkt.
	>10 stawów (w tym co najmniej 1 mały staw)	5 pkt.
<b>B. serologia</b> (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)	RF i ACPA ujemne	0 pkt.
	RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 pkt.
	RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3 pkt.
<b>C. wskaźniki ostrej fazy</b> (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)	stężenie CRP w normie i OB w normie	0 pkt.
	stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszone	1 pkt.
<b>D. czas trwania objawów</b> (niezależnie od długości leczenia)	<6 tygodni	0 pkt.
	≥6 tygodni	1 pkt.

a) zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tklivość w trakcie badania; można je potwierdzić, wykazując zapalenie błony maziowej za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego I i stawu śródstopno-paliczkowego; b) stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy; c) stawy: śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II-V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka

W diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów wykorzystuje się:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- badania laboratoryjne: OB, CRP, czynnik reumatoidalny (w przypadku otrzymania wyniku negatywnego – przeciwciała anty-CCP), przeciwciała przeciwjądrowe, morfologię krwi z obrazem odsetkowym, proteinogram osocza, aktywność ALT i AST w surowicy, stężenie kwasu moczowego, kreatyniny i elektrolitów w surowicy, badanie ogólne moczu, badanie płynu stawowego (w celu wykluczenia innej choroby stawów),
- badanie radiologiczne,
- badanie ultrasonograficzne i/lub rezonans magnetyczny i/lub tomografię komputerową struktury stawów, mięśni i ścięgien, które umożliwia:
  - wykrywanie zapalenia błony maziowej i pochewek ścięgniastych,
  - wykrywanie nadżerek kostnych,
  - oznaczenie stopnia zwężenia szpary stawowej,
- badanie gęstości kości dłoni. [7, 13]

## 2.6. Objawy kliniczne

Spółród 55-65% chorych, RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni bez charakterystycznych objawów, natomiast u 10-15% pacjentów następuje ostry początek choroby z objawami pojawiającymi się nagle (w ciągu kilku dni). [7]

W pierwszym etapie rozwoju choroby obserwuje się uczucie rozbicia, zmęczenie, pocenie się, stany podgorączkowe, spadek łaknienia i niewielki ubytek masy ciała. W późniejszym okresie pojawiają się:

- ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk, stóp i tkanek okołostawowych, rzadziej również dużych stawów np. kolanowych czy barkowych, wysięk w stawie oraz niewielki wzrost ucieplenia, jednak bez zaczerwienienia skóry,
- sztywność poranna, trwająca zwykle ponad 1 godzinę (długość trwania sztywności zależy od nasilenia procesu zapalnego), występująca w wyniku gromadzenia się podczas snu płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach. We wczesnym etapie choroby mogą również wystąpić zaburzenia ukrwienia palców, ich nadwrażliwość na zimno, uczucie „obumierania”, mrowienia i drętwienia rąk. [7, 13]

Zapalenie stawów rozwija się równocześnie z zapaleniem pochewek ścięgniętych i kaletek maziowych. Towarzyszą mu również zmiany w ścięgnach i więzadłach, co w efekcie powoduje uszkodzenie pozastawowego aparatu ruchu. [7] W zaawansowanej chorobie dochodzi między innymi do deformacji stawów międzypaliczkowych, wysięków w stawach łokciowych, uszkodzenia stawów biodrowych, rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych, co prowadzi do trwałego kalectwa. W RZS mogą powstawać również guzki reumatoidalne występujące najczęściej w tkance podskórnej. Guzki te mogą się również pojawić w narządach wewnętrznych takich jak płuca, serce lub nerki. [13]

## 2.7. Rokowanie i historia naturalna choroby

RZS występuje w odmiennych postaciach pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim rozwija się niepełnosprawność. Może przebiegać w sposób ciągły lub też rzutami. U około 70% pacjentów następuje progresja choroby wraz z okresami zaostrzeń oraz remisji, jednak z wciąż postępującą destrukcją stawów. Około 15% pacjentów ma łagodny przebieg choroby, umiarkowaną aktywność choroby, z zajęciem kilku stawów i powolną ich destrukcją, a tylko u około 10% chorych można zaobserwować długotrwałe remisje. [7]

Niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów są:

- młody wiek,
- wysokie miano czynnika reumatoidalnego lub wzrost OB,
- obrzęk >20 stawów,
- występowanie zmian pozastawowych. [7]



Po 5 latach trwania choroby 50% chorych na RZS traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%. Szacuje się, że co czwarty chory na RZS wymaga wymiany dużego stawu. Osoby cierpiące na RZS żyją o ok. 7 lat krócej niż osoby z populacji ogólnej, ponieważ wcześniej i częściej występują u nich choroby układu sercowo-naczyniowego. Choroba ta prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. [7]

Wykazano, iż wśród pacjentów cierpiących na tę chorobę stopień niepełnosprawności zależy od wielu czynników takich jak:

- wiek,
- płeć,
- czas trwania choroby,
- nasilenie bólu,
- aktywności procesu zapalnego,
- stopnia zaawansowania destrukcji stawów,
- stanu psychicznego,
- warunków socjalno-ekonomicznych. [14]

Czynniki mające największą wartość prognostyczną w zakresie oceny ryzyka wystąpienia znacznej niepełnosprawności, oprócz wieku chorego, to: stężenie CRP i zaawansowanie zmian radiologicznych u pacjentów młodszych, a u osób po 55 roku życia wartości DAS28 i stopień nasilenia bólu (VAS). [14]

Do czynników prognostycznych związanych z RZS, które w istotny sposób wpływają na obniżenie jakości życia zalicza się starszy wiek, płeć żeńską, niższy status socjoekonomiczny, wyższą kliniczną i laboratoryjną aktywność choroby oraz obecność czynnika reumatoidalnego. [15]

RZS to choroba, która często wiąże się z występowaniem innych chorób współistniejących, do których zaliczamy:

- choroby powiązane przyczynowo z RZS: m.in. amyloidoza, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena i osteoporoza,
- powikłania leczenia RZS, w tym najczęściej występujące: osteoporoza, choroba wrzodowa i cukrzyca,
- choroby występujące niezależnie od RZS, czyli wszystkie inne, najczęściej internistyczne schorzenia towarzyszące chorobie podstawowej. [15]

## 2.8. Ocena zaawansowania i aktywności choroby

Ze względu na przewlekły charakter RZS i przebieg choroby z okresami zaostrzeń i względnych remisji istotną staje się obiektywna ocena aktywności choroby, jej zaawansowania oraz odpowiedzi na stosowane leczenie. Poniżej przedstawiono najważniejsze stosowane obecnie skale oceny zaawansowania i aktywności choroby wraz z ich ogólną charakterystyką.

### 2.8.1. Ocena zaawansowania choroby

Najbardziej charakterystycznym elementem określającym zaawansowanie RZS jest stopień uszkodzenia i destrukcji stawów. Pierwsze kryteria wykorzystywane do oceny nasilenia i klasyfikacji tych zmian zostały zaproponowane przez Steinbrockera w 1949 roku. Oparte są głównie na wynikach badań radiologicznych i wyróżniają cztery etapy – okres zmian wczesnych, umiarkowanych, ciężkich i okres końcowy (Tabela 3). [16]

**Tabela 3.**  
Radiologiczne kryteria zmian w stawach wg Steinbrockera [17]

Stopień zaawansowania zmian	Opis zmian
<b>Okres I</b> wczesny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak zmian radiologicznych</li> <li>• osteoporoza okołostawowa</li> </ul>
<b>Okres II</b> zmian umiarkowanych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteoporoza okołostawowa (z lub bez objawów rozpoczynającej się podchrzęstnej destrukcji kości)</li> </ul>
<b>Okres III</b> zmian ciężkich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadżerki na brzegach powierzchni stawowych (w badaniu klinicznym: nadwichnięcia, ulnarne odchylenia rąk, nadmierny wyprost, zaniki mięśniowe, guzki reumatoidalne, zapalenie ścięgien lub pochewek ścięgniastych)</li> </ul>
<b>Okres IV</b> końcowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zeszywnienie włókniste lub kostne (przy spełnieniu kryteriów jak w okresie III)</li> </ul>

W późniejszych latach opracowano dwie inne skale wykorzystywane do oceny nasilenia zmian RZS - metodę Sharpa opisaną w 1971 roku oraz metodę Larsena-Dale'a z 1975 roku. Obydwie uwzględniają ocenę radiologiczną stawów rąk, stóp i nadgarstków, a dodatkowo, w odróżnieniu od kryteriów Steinbrockera, umożliwiają również ocenę dynamiki procesu chorobowego. [17, 18]

Ocena nasilenia zmian w metodzie Sharpa odnosi się do obecności nadżerek oraz zwężenia szpar stawowych widocznych na zdjęciach radiologicznych rąk, stóp i nadgarstków. W praktyce najczęściej wynik oceny podawany jest jako tzw. zmodyfikowany wynik Sharpa, który stanowi sumę wszystkich stwierdzonych zmian (maksymalnie 280 nadżerek i 168 zwężeń) i stopnia ich nasilenia (nadżerki w stawach rąk 1-5 stopni, nadżerki w stawach stóp 1-10 stopni, zwężenie szpary stawowej 1-4 stopni). Maksymalny wynik w zmodyfikowanej skali Sharpa wynosi 448 punktów. [17]

Istotą trzeciej metody stosowanej do oceny zmian stawowych, czyli metody Larsena (zwana też metodą Larsena-Dale'a), jest porównanie zdjęć radiologicznych pacjenta z radiologicznym wzorcem opracowanym dla każdego stawu wg 5-stopniowej skali zaawansowania zmian. Podejście takie w sposób istotny poprawia obiektywność oceny. Wynikiem końcowym oceny jest tzw. wskaźnik Larsena (Larsena - Dale'a), który stanowi sumę poszczególnych składowych. Maksymalnie może wynosić 200 punktów [19], jednak w zależności od uwzględnionej modyfikacji może się on nieznacznie różnić. Metoda ta jest zalecana przez European League Against Rheumatism (EULAR) do stosowania w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem więcej niż jednego badacza. [17] Dodatkowo ostatnia modyfikacja (z roku 1995) przystosowała tą skalę do oceny zaawansowania

choroby w badaniach długoterminowych. Wykluczono z oceny kciuk i stawy śródstopno-paliczkowe, obrzęki tkanek miękkich i osteoporozę, natomiast uwzględniono nie tylko obecność, ale i wielkość nadżerek, a nadgarstek podzielono na 4 kwadranty. Dla tej modyfikacji skali Larsena maksymalny wynik to 160 punktów. [18]

## 2.8.2. Ocena aktywności choroby

Jedną z bazowych i najprostszych metod stosowanych w ocenie aktywności RZS jest współczynnik stawowy Ritchiego (*Ritchie Articular Index*, RAI), którego wynik stanowi łączna suma punktów przyznawana za liczbę zajętych stawów i aktywność choroby (Tabela 6). Do oceny służy 4 punktowa skala, która mierzy bolesność uciskową stawów. Końcowy wynik może zawierać się w przedziale od 0 do 78. Współczynnik stawowy Ritchiego stanowi element składowy wskaźnika aktualnej aktywności choroby (*Disease Activity Score*, DAS), który posłużył do opracowania kryteriów skuteczności leczenia przez EULAR. W praktyce w większości przypadków stosuje się uproszczoną wersję powyższej skali, zwaną DAS28, której wartość kliniczna jest równoważna skali DAS. Wartość DAS28 obliczana jest w oparciu o następujący wzór:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{(t28)} + 0,28 \times \sqrt{(s28)} + 0,7 \times \ln(\text{OB}) + 0,014 \times \text{VAS},$$

gdzie:

- s (swollen, swollen joint count) – liczba obrzękniętych stawów (wartości od 0 do 44),
- t (tender, tender joint count) – liczba tkliwych stawów (wartości od 0 do 28),
- VAS (Visual Analog Scale) – dokonana przez chorego ocena ogólnego stanu zdrowia lub aktywności choroby (wartości 0-100 mm). [17]

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). [17]

Modyfikacją powyższej skali jest skala DAS28-CRP, która oprócz aspektów wyżej wymienionych ocenia również aktualne stężenie białka C-reaktywnego, służącego jako marker nasilenia odpowiedzi ostrej fazy.

Kolejną metodą, wykorzystywaną do oceny aktywności choroby, jest analogowa skala wizualna (*Visual Analog Scale*, VAS), której wyniki są bardziej subiektywne, gdyż opierają się na ocenie dokonywanej przez samego pacjenta. Pacjent ma do dyspozycji 100 mm poziomą linię (gdzie 0 oznacza pełny dobrostan, a 100 oznacza maksymalne nasilenie aktywności choroby), na której zaznacza punkt, zgodnie z własnym odczuciem odpowiadający aktualnemu nasileniu choroby.

Ostatnią, również subiektywną metodą, jest ocena dokonywana przez pacjenta, na podstawie której można oznaczyć tzw. wskaźnik aktywności choroby w RZS (*Rheumatoid Arthritis Disease Activity*, RADAI), w zakresie którego oprócz aktualnego stopnia nasilenia dolegliwości, ocenia się również zmiany w okresie wcześniejszych 6 miesięcy. Wskaźnik RADAI uwzględnia występowanie objawów takich jak ból, sztywność poranna, a także liczba zajętych stawów. EULAR zaleca, aby ocena aktywności choroby dokonywana była co 3 miesiące. [17]

**Tabela 4.**  
**Skale wykorzystywane w ocenie stanu klinicznego pacjenta z RZS**

Skala	Charakteryzowana wielkość	Oceniane parametry	Zakres i znaczenie wyników
<b>Kryteria Steinbrockera</b>	Okres zaawansowania RZS wg natężenia zmian destrukcyjnych w stawach	Natężenie zmian widocznych na zdjęciach radiologicznych	IV okresy choroby: I-wczesny; II-umiarkowany; III-ciężki, IV-końcowy
<b>Metoda Sharpa</b>	Charakterystyka zmian w przebiegu RZS oraz ich dynamiki	Nadżerki i zwężenia szpar stawowych widoczne na zdjęciach radiologicznych	Wynik maksymalny świadczy o dużym natężeniu choroby
<b>Metoda Larsena-Dale'a</b>	Charakterystyka zmian stawowych w przebiegu RZS oraz ich dynamiki	Zmiany stawowe na zdjęciach radiologicznych oceniane poprzez porównanie z radiologicznym wzorcem	Maks. 200 punktów; wyższy wynik świadczy o większym natężeniu zmian
<b>RAI</b>	Aktywność choroby	Liczba zajętych stawów w oparciu o ocenę bolesności uciskowej	0 -78 punktów; większa liczba punktów świadczy o większej aktywności choroby
<b>DAS28</b>	Aktywność choroby	Liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych stawów, ocena stanu ogólnego (VAS)	remisja choroby < 2,6;; wysoka aktywność choroby > 5,1:
<b>VAS</b>	Aktywność choroby, ocena stanu ogólnego, natężenie bólu	Samoocena stanu klinicznego dokonywana na linii o dł. 100 mm poprzez zaznaczenie pkt. odpowiadającego aktualnej sytuacji zdrowotnej	0-100, wyższy wynik świadczy o większym natężeniu, nasileniu danego stanu

a) w zależności od modyfikacji różnice w punktacji

### 2.8.3. Ocena wydolności czynnościowej

Wyróżnia się 4 metody służące do oceny wydolności czynnościowej pacjenta:

- kryteria wydolności czynnościowej wg Steinbrockera,
- kwestionariusz oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire, HAQ),
- kwestionariusz SF-36,
- skalę VAS (Tabela 5).

Kryteria wydolności czynnościowej wg Steinbrockera to 4 stopniowa klasyfikacja, gdzie stopień 1 oznacza pełną wydolność i samodzielność, a stopień 4 oznacza unieruchomienie i konieczność korzystania z pomocy drugiej osoby w wykonywaniu czynności życia codziennego.

Kolejna metoda, kwestionariusz oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire, HAQ), uwzględnia samoocenę pacjenta w okresie ostatniego tygodnia. Kompletny kwestionariusz obejmuje szeroki zakres aspektów, które wiążą się ze stopniem aktywności choroby i obejmują:

- ocenę bólu (wg skali VAS),
- występowanie objawów pozastawowych,
- występowanie chorób współistniejących,
- dotychczasowe leczenie i jego efekty,
- koszty.

Z uwagi na to, iż pełny kwestionariusz jest bardzo obszerny, w praktyce stosuje się zazwyczaj tylko początkową jego część, którą stanowi tzw. wskaźnik upośledzenia (HAQ - Disability Index, HAQ-DI). Kwestionariusz HAQ-DI wykorzystuje 4 stopniową skalę (0-3) do oceny wydolności fizycznej i uwzględnia 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).

Trzecia metoda, czyli kwestionariusz SF-36 (Medical Outcome Study Short Form 36), ocenia 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 (*Physical Component Summary*) lub MCS (*Mental Component Summary*). Wyniki końcowe

przedstawiane są punktowo w skali od 0 do 100 (gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia). [1]

Ostatnia metoda to skala VAS, która oprócz wcześniej wspomnianego zastosowania w ocenie aktywności choroby oraz odczuwanego bólu, służy również do oceny wydolności czynnościowej pacjenta. Za pomocą tej skali ocenia się stan zdrowia pacjenta, a poprzez to również jakość życia. Wyniki przedstawiane są w skali 0-100 mm, na której pacjent zaznacza punkt zgodnie z własną oceną. [1]

Istnieją również dwie dodatkowe skale, które umożliwiają dokonanie oceny jakości życia, są to:

- kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) Work Productivity Score. Kwestionariusz ten wykorzystywany jest do oceny rzeczywistego i specyficznego dla schorzenia upośledzenia aktywności życiowej, która uwzględnia zarówno wydajność pracy, jak i wykonywanie czynności życia codziennego. Upośledzenie związane z wykonywaniem pracy ocenia się na 11 punktowej wizualnej skali analogowej (gdzie 0 oznacza brak wpływu choroby na zdolność wykonywania pracy, a 10 oznacza stan, w którym choroba całkowicie uniemożliwia wykonywanie pracy). Wyniki przedstawiane są w skali 0-100% jako procent czasu straconego przy pracy ze względu na chorobę w stosunku do zwykłych godzin pracy;
- Problem Elicitation Technique określana jako PET top-5 score. W metodzie tej pacjent określa, na które obszary aktywności życiowej, a także w jakim stopniu choroba ma wpływ. [20] (Tabela 5)

**Tabela 5.**  
Skale oceny wydolności czynnościowej

Skala	Charakteryzowana wielkość	Oceniane parametry	Zakres i znaczenie wyników
<b>Kryteria wydolności czynnościowej Steinbrockera</b>	Ocena wydolności czynnościowej	Czynności codzienne, samoobsługa chorego	IV-stopniowa skala, gdzie: I oznacza pełną wydolność a IV stan, gdy chory wymaga pomocy osób drugich
<b>HAQ</b>	Całościowa ocena stanu zdrowia	Samoocena występujących objawów i odczuwalnych efektów leczenia	x
<b>HAQ-DI</b>	Wydolność fizyczna; stosowana indywidualnie pierwsza część HAQ	Samoocena – czynności codzienne	Skala ciągła 0-3, gdzie 0 oznacza wykonywanie wszystkich czynności a 3 żadnej z 8 określonych <sup>a</sup>
<b>SF-36</b>	Całościowa ocena stanu zdrowia	Samoocena – wydolność fizyczna, dolegliwości, stan psychiczny i role społeczne	Wyniki przedstawiane punktowo w skali 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszy a 100 najlepszy stan zdrowia;
<b>WPAI</b>	Upośledzenie aktywności życiowej w wyniku choroby	Samoocena - wydajność pracy, czynności codzienne	Wyniki przedstawiane są w skali 0-100% jako procent czasu pracy straconego z powodu choroby w stosunku do zwykłych godzin pracy

Skala	Charakteryzowana wielkość	Oceniane parametry	Zakres i znaczenie wyników
PET top-5 score	Wpływ choroby na aktywność życiową	x	x

- a) minimalna istotna klinicznie różnica: zmniejszenie o  $\geq 0,22$  punkty HAQ-DI względem wartości początkowych;  
b) minimalna istotna klinicznie różnica: poprawa o  $\geq 2,5-5$  punktów PCS i MCS względem wartości początkowych

#### 2.8.4. Ocena odpowiedzi na leczenie

Istnieją 4 metody wykorzystywane w ocenie odpowiedzi na leczenie (Tabela 7). Celem leczenia RZS jest uzyskanie pełnej remisji choroby, która zgodnie z definicją Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (*American Rheumatism Association*; obecnie *American College of Rheumatology*, ACR) polega na wystąpieniu i utrzymywaniu się przez okres co najmniej 2 kolejnych miesięcy przynajmniej 5 z następujących objawów:

- sztywność poranna trwająca < 15 minut,
- brak zmęczenia,
- brak bólu stawów w wywiadzie,
- brak tkliwości stawów lub bólu przy ruchu,
- brak obrzęku tkanek miękkich w stawach i pochewkach ścięgniastych,
- OB: dla mężczyzn <30 mm/godz., dla kobiet <20 mm/godz. [17]

Ze względu na brak dostępności swoistego leczenia RZS oraz ze względu na charakter tej choroby, pełna remisja jest niemal nieosiągalna i właściwie nie zdarza się. W związku z tym bardzo użyteczną metodą, umożliwiającą przeprowadzenie oceny skuteczności leczenia innej niż pełna remisja, która jednocześnie uwzględnia zmianę stanu pacjenta w odpowiedzi na terapię, są kryteria odpowiedzi EULAR (*EULAR Response Criteria*), których istotą jest różnica między wynikiem DAS lub DAS28 przed leczeniem i po wdrożonej terapii. [17] (Tabela 6)

Tabela 6.  
Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie w oparciu o zmianę wartości DAS28 (EULAR Response Criteria) [17]

Wartość DAS28 przed leczeniem	Zmiana (spadek) wartości 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

Istnieją również kryteria opracowane przez ACR uwzględniające ocenę następujących aspektów:

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- co najmniej 3 spośród następujących wskaźników:

- 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),
- wartości wskaźników zapalenia (OB i stężenie CRP). [17]

Wynik oceny odpowiedzi na leczenie 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%). [17]

Wskaźnik Paulusa to następna metoda wykorzystywana do oceny odpowiedzi na terapię lekami DMARD, uwzględniająca ocenę 6 objawów:

- liczba bolesnych/tkliwych stawów (tender joint count, TJC),
- liczba obrzękniętych stawów (swollen joint count, SJC),
- poranna sztywność stawów,
- ocena aktywności choroby dokonywana przez pacjenta,
- ocena aktywności choroby dokonywana przez lekarza,
- wartość OB.

Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiany jest również jako poprawa procentowa (przykładowo, w przypadku stwierdzenia 20% odpowiedzi na leczenie określanej jako wskaźnik Paulusa 20, konieczne jest, aby co najmniej 4 z powyższych 6 elementów uległy poprawie o 20%). [21] Należy podkreślić, iż zastosowanie tej metody daje możliwość rozróżnienia efektu placebo (wskaźnik ~5%) i rzeczywistej odpowiedzi na leczenie.

Zarówno kryteria opisane powyżej jak i skala DAS dotyczą liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów. Liczba stawów, które podlegają ocenie w poszczególnych metodach wynosi od 28 (liczba ocenianych stawów zalecana w praktyce klinicznej) do 70 (68/70 - liczba stawów zalecana w badaniach klinicznych). Obecność obrzęku oceniana jest przy użyciu skali dwustopniowej, gdzie 0 oznacza brak obrzęku, a 1 oznacza obrzęk obecny, natomiast tkliwość stawów oceniana jest przy zastosowaniu skali czterostopniowej, gdzie 0 oznacza brak dolegliwości, 1 - bolesność uciskową, 2 - ból i grymas, a 3 - grymas bólu i cofnięcie kończyny. [22]



Tabela 7.  
Skale oceny odpowiedzi na leczenie

Skala	Charakteryzowana wielkość	Oceniane parametry	Zakres i znaczenie wyników
ACR	Pełna remisja	<ul style="list-style-type: none"> <li>sztywność poranna trwająca &lt;15 min,</li> <li>zmęczenie, bólu stawów, tkiwość stawów lub też ból przy ruchach, obrzęk tkanek miękkich w stawach i pochewkach ścięgniastych,</li> <li>OB: dla mężczyzn poniżej 30 mm/godz., dla kobiet poniżej 20 mm/godz.</li> </ul>	Wystąpienie i utrzymywanie się przez okres $\geq 2$ kolejnych mies. $\geq 5$ objawów
ACR	Odpowiedź na leczenie (% uzyskanej poprawy równy-20, 50 lub 70) <sup>a</sup>	Bolesne i obrzęknięte stawy, aktywność choroby, ból, upośledzenie fizyczne, CRP, OB	% uzyskanej poprawy; zmniejszenie dolegliwości stawowych i $\geq 2$ z 5 ujętych w skali wskaźników o dany %
EULAR	Odpowiedź na leczenie	Różnica DAS lub DAS-28 przed i po leczeniu	Zmiana > 1,2: dobra odpowiedź; zmiana < 0,6: brak odpowiedzi
Wskaźnik Paulusa	Odpowiedź na leczenie DMARD (% uzyskanej poprawy)	Bolesne i obrzęknięte stawy, aktywność choroby, poranna sztywność stawów, OB	Procent uzyskanej poprawy w zakresie $\geq 4$ z 6 analizowanych aspektów <sup>b</sup>

a) odpowiednio ACR20, ACR50 lub ACR70; b) wskaźnik  $\leq 5\%$  jest traktowany jako efekt placebo

## 2.9. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Na obecnym etapie rozwoju medycyna nie zna skutecznej metody leczenia RZS. Celem stosowanej terapii jest remisja choroby, czyli eliminacja objawów takich jak:

- ból związany z czynnym procesem zapalnym,
- sztywność poranna,
- zmęczenie,
- przedmiotowe objawy związane z zapaleniem błony maziowej,
- postępująca destrukcja stawów uwidoczniiona na kolejnych zdjęciach RTG stawów,
- podwyższone OB oraz stężenie CRP. [7]

W związku z brakiem swoistego leczenia, działania podejmowane w zakresie leczenia RZS ukierunkowane są na:

- zmniejszenie dolegliwości,
- spowolnienie postępu zmian destrukcyjnych w stawach,
- utrzymanie jak najlepszej sprawności i zdolności do pracy. [7]

Postępowanie w zakresie leczenia RZS obejmuje działania chirurgiczne, rehabilitację i edukację pacjenta oraz leczenie farmakologiczne.

### 2.9.1. Edukacja pacjenta

Edukacja odnośnie choroby, metod jej leczenia oraz dalszego rokowania, powinna obejmować pacjentów oraz ich rodziny. Odpowiednia informacja umożliwi pacjentowi walkę z chorobą, gdyż pacjent poprzez zrozumienie jej mechanizmu, uczy się radzić sobie z bólem i potrafi lepiej współpracować w zakresie przyjmowanej terapii. [7]

### 2.9.2. Rehabilitacja

Rehabilitacja to bardzo istotny element leczenia RZS, powinna być ona wdrażana na każdym etapie choroby, niezależnie od jej stopnia zaawansowania ani destrukcji stawów. Jej dodatkową funkcją oprócz zmniejszania bólu, usprawniania i podtrzymywania zdolności funkcyjnych stawu, jest element psychoterapii. Rehabilitacja ułatwia przełamywanie barier psychologicznych, zmusza do kontaktów międzyludzkich, zapobiega depresji i ułatwia naukę radzenia sobie z chorobą. Rehabilitacja stosowana w leczeniu RZS obejmuje kinezyterapię, fizykoterapię oraz wsparcie psychologiczne. [7]

### 2.9.3. Leczenie ortopedyczne i chirurgiczne

Leczenie ortopedyczne stosowane w leczeniu RZS to obarczenie kanału nadgarstka, synowektomia, wycięcie głów kości śródstopia oraz całkowita plastyka lub usztywnienie stawu. Decyzja o leczeniu operacyjnym może zostać podjęta, jeżeli leczenie farmakologiczne nie przynosi wystarczających efektów lub jeżeli zmiany chorobowe ograniczają w dużym stopniu funkcjonalność stawu. [7]

### 2.9.4. Leczenie farmakologiczne

Obecnie w leczeniu RZS stosuje się leki z następujących grup: tradycyjne DMARD, leki biologiczne, NSAID oraz glikokortykosteroidy.

**NSAID:** leki z grupy NSAID stosowane są pomocniczo, często przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem DMARD. Poprzez swoją aktywność przeciwbólową i przeciwzapalną łagodzą objawy choroby, jednak nie wpływają na rozwój zmian destrukcyjnych stawów, w związku z czym nie powinny być stosowane jako jedyna metoda leczenia. [7]

**Glikokortykosteroidy:** zmniejszają objawy czynnego procesu zapalnego w RZS. Zaleca się je stosować w leczeniu zaostrzeń choroby w celu szybkiego zmniejszenia stanu zapalnego, jednak ich działanie bez wdrożenia NSAID wywołuje tylko przejściową poprawę dolegliwości. [7]

**Tradycyjne DMARD:** to podstawowe leki stosowane w leczeniu RZS, które swoim działaniem hamują dalszą destrukcję stawu lub opóźniają jej wystąpienie. Tradycyjne DMARD stosuje się jako terapię pierwszego rzutu lub jako terapię kombinowaną z lekami biologicznymi. Leki te powinny być stosowane nie później niż w okresie 3 miesięcy od rozpoznania choroby. Do leków DMARD należą:

- metotreksat,
- leflunomid,
- sulfasalazyna,
- hydroksychlorochina,
- minocyklina,
- D-penicylamina,
- sole złota,
- cyklosporyna,
- azatiopryna. [7, 23, 24]

**Leki biologiczne:** stosowane są zazwyczaj w kombinacji z DMARD w celu zwiększenia skuteczności ich działania i wdrażane są w razie braku odpowiedzi na leczenie tradycyjnymi DMARD, występowania działań niepożądanych bądź szybkiej progresji choroby, pomimo stosowanej terapii.

Do grupy leków biologicznych, których działanie polega na blokowaniu głównych cytokin pozapalnych (TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) biorących udział w rozwoju RZS zalicza się antagonistów TNF- $\alpha$  i leki anty-IL-1 $\beta$ :

- certolizumab,
- infliksimab,
- golimumab
- etanercept,
- adalimumab,
- anakinrę,
- rytuksymab,
- tocilizumab,
- abatacept. [7, 23, 25]

### 3. WYTTCZNE POSTĘPOWANIA W LECZENIU REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

W celu określenia aktualnie obowiązujących wytycznych postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie literatury. Łącznie zidentyfikowano 12 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia praktyki klinicznej dotyczące omawianego problemu zdrowotnego. Spośród nich jeden dokument opracowany został w Polsce, pozostałe natomiast zawierają rekomendacje sformułowane przez zagraniczne organizacje i towarzystwa naukowe.

Odnalezione zalecenia postępowania w terapii RZS wydane zostały przez:

- Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w dokumencie z 2008 r., [26]
- Europejską Ligę do Walki z Reumatyzmem (EULAR) w dokumencie z 2010 r. [27],
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w zbiorczym dokumencie dedykowanym terapii RZS z 2009 r. [28] oraz opracowaniach zawierających zalecenia dotyczące stosowania poszczególnych technologii w terapii RZS wydawanych w latach 2003-2011 [29–34],
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) w dokumencie zawierającym wytyczne postępowania we wczesnym RZS z 2011 r. [35]
- American College of Rheumatology (ACR) w dokumencie z 2008 r. [25]
- British Society for Rheumatology oraz British Health Professionals in Rheumatology (BSR/BHPR) w dokumencie z 2010 r. [36]

Wszystkie wytyczne podkreślają, że postępowanie ogólne w leczeniu RZS zależy od czasu trwania choroby. We wczesnej fazie leczenie ma na celu zahamowanie odczynu zapalnego, aby zapobiec uszkodzeniu stawów. W fazie później terapia skierowana jest na zmniejszanie dolegliwości bólowych oraz zachowanie funkcji stawów. Pacjenci ze zdiagnozowanym RZS powinni być leczeni aktywnie od chwili rozpoznania. Leczenie obejmuje zalecenia ogólne (m.in. edukację, fizykoterapię), farmakoterapię, a także leczenie chirurgiczne.

W ramach niniejszej analizy wytycznych przedstawiono algorytm postępowania w przebiegu RZS oraz określono miejsce certolizumabu pegol i leków opcjonalnych w terapii RZS.

#### 3.1. Wytyczne polskie

Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi przez Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii, w terapii aktywnej postaci RZS, po uprzednim wykluczeniu przyczyn infekcyjnych, należy każdorazowo wdrożyć leczenie GKS podawanymi doustnie, domięśniowo lub dożylnie w

dawkach dostosowywanych do indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Czas trwania terapii zdeterminowany jest okresem utrzymywania się objawów zapalenia. Po ich ustaniu należy całkowicie odstawić GKS.

W terapii wczesnego RZS jednocześnie z GKS należy stosować leczenie modyfikujące przebieg choroby. Lekiem pierwszego wyboru powinien być metotreksat. W przypadku przeciwwskazań do jego podania lub braku tolerancji na lek, należy rozważyć terapię leflunomidem. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej dawki syntetycznych (tradycyjnych) leków modyfikujących przebieg choroby należy zmniejszyć do dawek podtrzymujących, jednocześnie całkowicie odstawiając GKS. Jeżeli monoterapia wskazanymi lekami okaże się nieskuteczna rekomendowanym postępowaniem w kolejnym kroku jest kojarzenie kilku DMARD.

W przypadku braku powodzenia terapii skojarzonej tradycyjnymi DMARD należy wdrożyć biologiczne leczenie antycytokinowe tj. inhibitory TNF- $\alpha$  lub blokery innych cytokin (anakinra, tocilizumab). Zgodnie z zaleceniami powinno być ono sprzężone ze stosowaniem metotreksatu lub wyjątkowo z innymi lekami immunosupresyjnymi lub modyfikującymi przebieg choroby. Leki biologiczne, za wyjątkiem infliksimabu, można stosować również w monoterapii. Wcześniejszą terapię lekami biologicznymi można rozważyć w przypadku wczesnego, ciężkiego i szybko postępującego RZS.

Po niepowodzeniu powyższego postępowania należy rozważyć leczenie rytuksymabem lub abataceptem. W okresach zaostrzeń dopuszcza się stosowanie NSAID. W wybranych przypadkach, gdy postępowanie farmakologiczne nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, można rozważyć synowiortezę lub synowektomię.

### 3.2. Wytyczne zagraniczne

Zgodnie z wytycznymi postępowania w terapii RZS opracowanymi przez zagraniczne towarzystwa naukowe, leczenie farmakologiczne należy rozpocząć już od momentu zdiagnozowania choroby. W pierwszej linii rekomenduje się włączenie syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych jednocześnie z GKS, które należy podawać krótkoterminowo do chwili zmniejszenia lub eliminacji procesu zapalnego (EULAR, ACR, NICE, SIGN).

W wyborze terapii inicjującej syntetycznym DMARD wszystkie wytyczne wskazują na metotreksat, dodatkowo SIGN w ramach alternatywy wskazuje na sulfasalazynę. Opcjonalnie u pacjentów, u których stosowanie wymienionych leków jest przeciwwskazane, terapię należy rozpocząć od innych leków z tej grupy. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszej linii i braku czynników złego rokowania, w kolejnym kroku należy dokonać zmiany na inny lek z grupy syntetycznych DMARD (EULAR, ACR, NICE, SIGN). Obecność czynników złego rokowania kwalifikuje pacjentów do wdrożenia terapii biologicznej (EULAR, ACR). W drugiej linii syntetycznego leczenia modyfikującego przebieg choroby wytyczne SIGN sugerują terapię skojarzoną zamiast sekwencyjnej monoterapii.

Chorzy, którzy nie osiągnęli zadowalających efektów zdrowotnych pomimo stosowania metotreksatu i/lub innych syntetycznych DMARD powinni rozpocząć leczenie biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (EULAR, ACR, NICE, BSP/BHPR). W pierwszej kolejności rekomenduje się włączenie terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  tj. certolizumabem, golimumabem, adalimumabem, infliksimabem, bądź etanerceptem (EULAR, ACR, NICE). Zgodnie z rekomendacjami EULAR oraz ACR terapię skojarzoną inhibitorem TNF oraz metotreksatem można rozważyć u pacjentów z wczesnym, ciężkim i źle prognozującym RZS. Z kolei wytyczne NICE oraz SIGN nie zalecają takiego podejścia terapeutycznego. W terapii zaawansowanego RZS inhibitory TNF- $\alpha$  należy stosować w skojarzeniu z metotreksatem, chyba że istnieją przeciwwskazania do jego podania lub po podaniu leku wystąpiły objawy braku tolerancji na jego składowe (NICE, BSP / BHPR). Skuteczność terapii lekami biologicznymi pierwszej linii powinna zostać poddana ewaluacji po 6 miesiącach leczenia (NICE, BSP/BHPR). Za dobrą odpowiedź kliniczną uznaje się poprawę wyniku o co najmniej 1,2 pkt. w skali DAS-28 (NICE).

Po niepowodzeniu terapii biologicznej pierwszej linii kolejny etap algorytmu postępowania w RZS zakłada wdrożenie innych leków biologicznych tj. tocilizumabu, rytuksymabu lub abataceptu, bądź też zmianę leku na inny z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  (EULAR, ACR). Wytyczne NICE nie zalecają stosowania anakinry oraz abataceptu w terapii RZS, natomiast stosowanie tocilizumabu zalecane jest dopiero po niepowodzeniu terapii rytuksymabem. Jednocześnie nie zaleca się kojarzenia leków biologicznych (ACR).

W przypadku opornego, ciężkiego RZS lub obecności przeciwwskazań do leków biologicznych lub leków syntetycznych można rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporynę A (EULAR).

### 3.3. Podsumowanie wytycznych

Wszystkie wytyczne zgodnie zalecają, aby terapię RZS rozpocząć od stosowania **syntetycznych DMARD** w kombinacji z glikokortykosteroidami. Leczenie sterydowe powinno mieć charakter tymczasowy i zostać całkowicie odstawione po uzyskaniu satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie lub eliminacja objawów zapalnych).

Syntetycznym DMARD rekomendowanym w pierwszej linii jest metotreksat. Przeciwwskazania do jego stosowania lub brak tolerancji na lek stanowi podstawę do włączenia terapii innym preparatem z tej samej grupy. Po nieskuteczności leczenia pierwszym syntetycznym DMARD w kolejnym kroku należy włączyć terapię skojarzoną lekami z tej grupy.

Pacjenci nieuzyskujący satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie pomimo powyżej opisanego postępowania kwalifikują się do wdrożenia terapii **lekami biologicznymi**. W algorytmie postępowania rekomendowanym w terapii RZS jako leki pierwszego rzutu wymieniane są inhibitory **TNF- $\alpha$** , dopiero po ich niepowodzeniu należy rozważyć terapię pozostałymi lekami biologicznymi (rytuksymab,

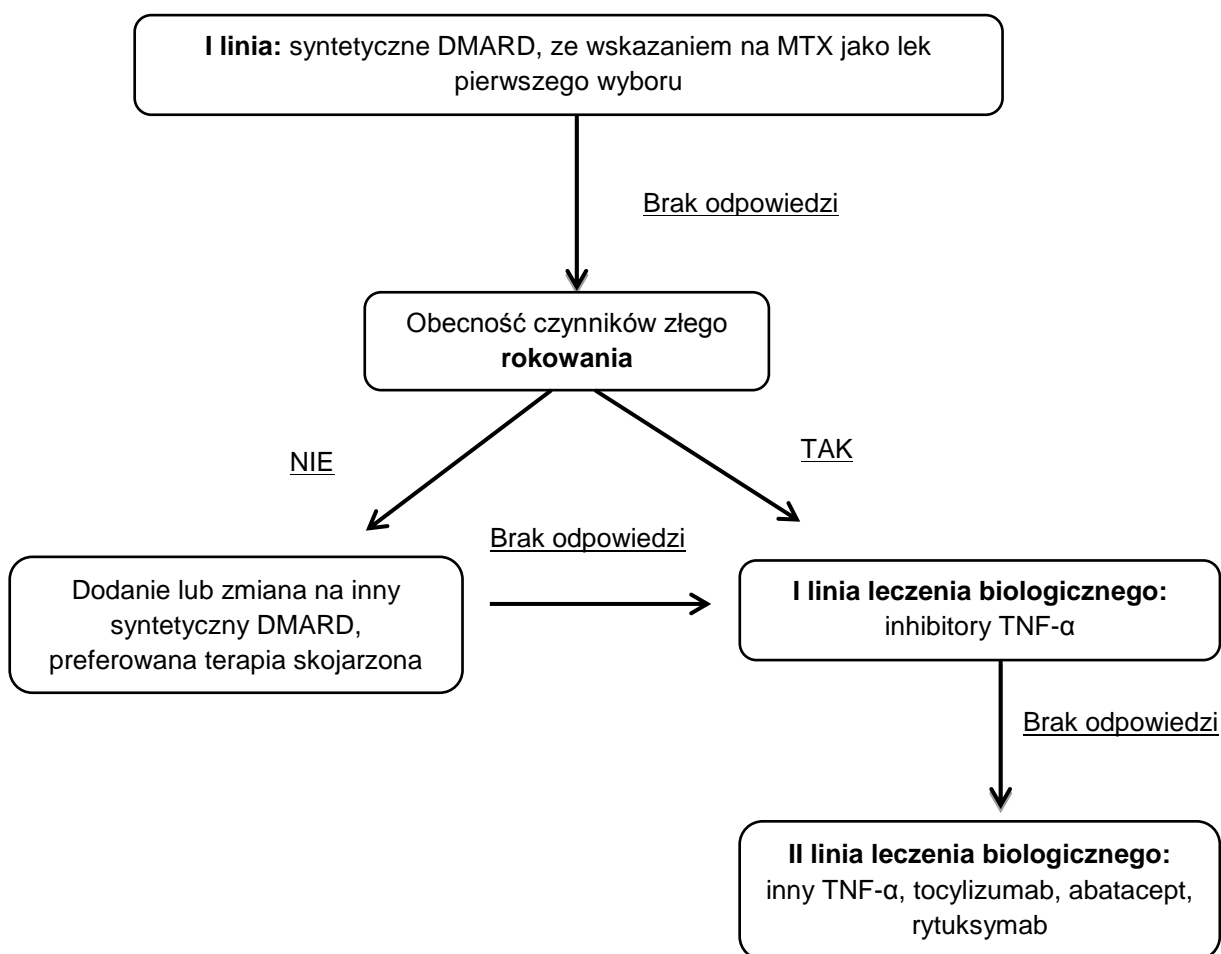
abatacept, tocilizumab) lub dokonać zmiany na inny inhibitor TNF- $\alpha$ . Anakinra nie jest zalecana w terapii RZS.

Wśród inhibitorów TNF- $\alpha$  rekomendowanych w I linii leczenia biologicznego wytyczne wymieniają: certolizumab, golimumab, adalimumab, infliksimab oraz etanercept. W terapii RZS zaleca się kojarzenie tych leków z metotreksatem, chyba że istnieją przeciwwskazania do jego stosowania, wówczas możliwe jest stosowanie monoterapii lekami biologicznymi (z wyjątkiem infliksimabu). Ocena skuteczności leczenia biologicznego w pierwszej linii powinna zostać przeprowadzona po 6 miesiącach terapii.

Niejednoznaczne wnioski płyną odnośnie stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  w kombinacji z metotreksatem w terapii ciężkiego i źle prognozującego RZS u pacjentów niestosujących wcześniej syntetycznych DMARD. Takie postępowanie zalecane jest przez EULAR i ACR, sprzeciwia się jemu natomiast NICE oraz SIGN.

Poniżej przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w stopniu umiarkowanym bądź ciężkim.

**Rysunek 1.**  
Algorytm postępowania w terapii umiarkowanego lub ciężkiego RZS (opracowanie własne)



## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

### 4.1. Certolizumab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (kod ATC: L04AB05)

**Mechanizm działania:** certolizumab pegol (CDP 870) jest pierwszym przeciwciałem przeciwko TNF- $\alpha$  połączonym z polietylenoglikolem, bez fragmentu Fc immunoglobuliny G. Wytwarzany jest na drodze fermentacji mikrobiologicznej. Połączenie z glikolem polietylenowym (na drodze pegylacji) wydłuża okres półtrwania leku i umożliwia jego rzadsze podawanie. Certolizumab pegol wiąże się z receptorami TNF- $\alpha$ , poprzez co hamuje jego aktywność. [37, 38]

**Wskazania do stosowania:** leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu u dorosłych, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Certolizumab (produkt leczniczy Cimzia) może być stosowany w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. [39]

**Dawkowanie i sposób podawania:** w terapii RZS zalecana dawka początkowa certolizumabu pegol u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podane w 2 zastrzykach po 200 mg) podskórnie w okolicę brzucha lub uda w 0., 2. i 4. tygodniu. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 200 mg co drugi tydzień. [39]

**Działania niepożądane:** do najczęściej występujących działań niepożądanych (obserwowanych u 1 do 10 pacjentów na 100) należą:

- zakażenia bakteryjne, w tym ropnie przewodu pokarmowego, zakażenia wirusowe (w tym: opryszczka, zakażenie wirusem brodawczaka i grypa), zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, zapalenie wątroby, w tym zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, wysypka, gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [39]

**Rejestracja:** w dniu 1 października 2009 r. Komisja Europejska przyznała firmie UCB Pharma SA pozwolenie na dopuszczenie preparatu Cimzia® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej [40] natomiast 22 kwietnia 2008 r. FDA po raz pierwszy dopuściła certolizumab pegol (preparat Cimzia) do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych. [41]

**Sposób finansowania:** lek aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.



## 4.2. Adalimumab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne środki immunosupresyjne (kod ATC: L04AB04)

**Mechanizm działania:** adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, pozyskiwanym poprzez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego biologiczną czynność, blokując interakcję z receptorami p55 i p75, obecnymi na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów. [42]

**Wskazania do stosowania:** adalimumab (produkt leczniczy Humira) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwrheumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca,
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. [42]

Adalimumab może być stosowany w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. [42]

Ponadto adalimumab wskazany jest w leczeniu: wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz łuszczycy. [42]

**Dawkowanie i sposób podawania:** zalecana dawka preparatu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia adalimumabem należy kontynuować podawanie metotreksatu. Można kontynuować terapię glikokortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami przeciwbólowymi. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu. [42]

**Działania niepożądane:** do działań niepożądanych raportowanych w trakcie terapii adalimumabem należą:

- **bardzo często** ( $\geq 1/10$ ): zakażenia dróg oddechowych (w tym dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zatok, gardła, części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień) [42]

- **często** ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenia układowe ( w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenie skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenie zębów, zakażenie dróg rodnych 9w tym grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, nowotwory łagodne, rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawno komórkowy i rak płasko komórkowy), zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytoza, nadwrażliwość, alergię (w tym alergię sezonową), hipokalemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność, parestezje (w tym niedoczulica), migrena, rwa kulszowa, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak, kaszel, astma, duszność, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refleksowa przełyku, zespół suchości (w tym oczu i jamy ustnej), świąd, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy keratynowej we krwi), krwiomocz, zaburzenia czynności nerek, ból w klatce piersiowej, obrzęki, zaburzenia gojenia, w badaniach diagnostycznych: zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi). [42]

**Rejestracja:** w dniu 8 września 2003 r. firma Abbott Laboratories Ltd. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Humira do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [42]. FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych adalimumab (preparat Humira) w dniu 31 grudnia 2002 roku [43]

**Sposób finansowani:** lek jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach trzech terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna” oraz „Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$  chorych z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. [44]

### 4.3. Golimumab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (kod ATC: L04AB05)

**Mechanizm działania:** golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów. Wiążąc się z nim swoiście, uniemożliwia przyłączenie

TNF- $\alpha$  do receptorów, co z kolei zapobiega ekspresji powierzchniowych cząsteczek komórkowych, odpowiedzialnych za reakcje zapalne.[45]

**Wskazania do stosowania:** golimumab (produkt leczniczy Simponi) w skojarzeniu z metotreksatem wskazany jest w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których odpowiedź na leczenie lekami należącymi do DMARD była niewystarczająca,
  - dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym RZS, nieleczonych metotreskatem.
- [45]

Golimumab ma również zastosowanie w aktywnym i postępującym łuszczycowym zapaleniu stawów, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, w przypadku gdy odpowiedź na leczenie DMARD nie była wystarczająca. Ponadto golimumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną ciężką postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których terapia konwencjonalna nie była wystarczająca. [45]

**Dawkowanie i sposób podawania:** zaleca się stosowanie preparatu Simponi w dawce 50 mg równocześnie z metotreksatem tego samego dnia każdego miesiąca. U chorych o masie ciała przekraczającej 100 kg, u których odpowiedź na leczenie po 3–4 dawkach nie była odpowiednia, można zwiększyć miesięczną dawkę do 100 mg. Lek podaje się podskórnie. Leczenie powinno przebiegać pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w diagnostyce i terapii RZS. [45]

**Działania niepożądane:** najczęstszym działaniem niepożądanym raportowanym w badaniach III fazy były infekcje górnych dróg oddechowych, natomiast najcięższe działania niepożądane stanowiły ciężkie infekcje, choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne i reakcje hematologiczne.

Wśród działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ) lub często ( $\geq 1/100 < 1/10$ ) po wprowadzeniu preparatu Simponi do obrotu znalazły się: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie bakteryjne, wirusowe, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, niedokrwistość, reakcje alergiczne i obecność autooprzeciwciał, depresja, bezsenność, zawroty głowy, parastezja, bóle głowy, nadciśnienie, zaparcia, niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, zwiększenie aktywności ALAT, łysienie, zapalenie skóry, świąd, wysypka, gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją, utrudnione gojenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej. [45]

**Rejestracja:** dnia 1 października 2009 r. firma Janssen Biologics B.V. otrzymała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Simponi® do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Preparat ten został dopuszczony przez FDA do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych 24 kwietnia 2009 r. [45]

**Sposób finansowania:** lek aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce

## 4.4. Etanercept

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne środki immunosupresyjne (kod ATC: L04AB01)

**Mechanizm działania:** etanercept jest białkiem receptorowym, które się wiąże z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF). Wytwarzany jest przy zastosowaniu metody rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób odpowiedzi komórkowej zależnej od TNF, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF. [46]

**Wskazania do stosowania:** etanercept (produkt leczniczy Enbrel) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksat (o ile nie jest przeciwwskazany) jest niewystarczające,
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych uprzednio metotreksatem. [46]

Etanercept może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. [46]

Ponadto etanercept jest wskazany w leczeniu: wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia kręgosłupa oraz łuszczyca zwykłej (plackowatej) u dorosłych i dzieci. [46]

**Dawkowanie i sposób podawania:** W leczeniu RZS zaleca się podawanie podskórnym 25 mg preparatu Enbrel dwa razy w tygodniu lub alternatywnie dawkę 50 mg raz w tygodniu. [46]

**Działania niepożądane:** do działań niepożądanych towarzyszących terapii etanerceptem należą:

- **bardzo często** (> 1/10 pacjentów): reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk), infekcje (w tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne);
- **często** ( $\geq 1/100$  do  $1 < 1/10$ ): reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd, gorączka. [46]

**Rejestracja:** dnia 3 lutego 2000 r. firma Wyeth Europa Ltd uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Enbrel do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej (pozwolenie przedłużono 3 lutego 2005 roku). [46] FDA po raz pierwszy dopuściła etanercept (preparat Enbrel) do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych dnia 2 listopada 1998 roku [46].

**Sposób finansowania:** lek jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” oraz „Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. [44]

## 4.5. Infliksimab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne środki immunosupresyjne (kod ATC: L04AB02)

**Mechanizm działania:** infliksimab to chimerowe, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, wytworzone z rekombinowanej linii komórkowej, posiadające powinowactwo do rozpuszczalnej i transbłonowej postaci ludzkiego TNF- $\alpha$ , ale niewiążące się z limfotoksyną  $\beta$  (TNF- $\beta$ ). Infliksimab wiąże się z cząsteczkami TNF- $\alpha$  w osoczu i chorych tkankach, co skutkuje utratą aktywności biologicznej TNF- $\alpha$ . [47]

**Wskazania do stosowania:** infliksimab (produkt leczniczy Remicade) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u pacjentów:

- z aktywną postacią RZS, niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem,
- z ciężkim, aktywnym i postępującym RZS, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. [47]

Ponadto infliksimab jest wskazany w leczeniu choroby Crohna u dzieci i dorosłych, w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczykowego zapalenia stawów oraz łuszczycy. [47]

**Dawkowanie i sposób podawania:** u pacjentów nieleczonych wcześniej preparatem Remicade zaleca się 3 mg/kg mc podawane w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. U starannie wybranych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy dobrze znosili 3 początkowe, dwugodzinne infuzje preparatu Remicade można rozważyć kolejne dawki w infuzji trwającej nie krócej niż 1 godzinę. [47]

Leczenie infliksimabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc, do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc, co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc, w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie

rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści terapeutycznej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki. [47]

**Do działań niepożądanych** raportowanych w badaniach klinicznych oraz zgłoszonych po wprowadzeniu leku na rynek należą występujące:

- **bardzo często** ( $\geq 1/10$ ): zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), bóle głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból
- **często** ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, oddechowe reakcje alergiczne, depresja, bezsenność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatanie serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca zaczerwienienia twarzy, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-jelitowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, bóle stawów, mięśni, pleców, zakażenie układu moczowego, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu, podania, dreszcze, obrzęk, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie. [47]

**Rejestracja:** dnia 13 sierpnia 1999 r. firma Centocor B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Remicade do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej (pozwolenie przedłużono kolejny raz w dniu 13 sierpnia 2004 roku). [47] FDA po raz pierwszy dopuściła infliksimab (preparat Remicade) do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w dniu 24 sierpnia 1998 roku.

**Sposób finansowania:** lek jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach trzech terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna” oraz „Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. [44]

## 4.6. Abatacept

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne środki hamujące układ odpornościowy (kod ATC: L04AA24)

**Mechanizm działania:** abatacept jest białkiem fuzyjnym produkowanym metodą rekombinacji DNA przez komórki jajnika chomika chińskiego. Składa się z zewnątrzkomórkowego fragmentu ludzkiego cytotoksycznego limfocytu T (CTLA-4) związanego z antygenem 4 (CTLA-4) oraz ze

zmodyfikowanego fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Abatacept selektywnie moduluje sygnał kostymulacji odpowiedzialny za aktywację limfocytów T, związanych z patogenezą RZS. [48]

**Wskazania do stosowania:** abatacept (produkt leczniczy Orencia) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego RZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, w tym co najmniej jednego inhibitora czynnika martwicy nowotworu. [48]

**Dawkowanie i sposób podania:** zalecana dawka preparatu Orencia (podawana w 30-minutowym wlewie dożylnym) w zależności od masy ciała wynosi u pacjentów:

- <60 kg – 500 mg leku,
- ≥ 60 kg do ≤ 100 kg – 750 mg leku,
- > 100 kg – 1000 mg leku. [48]

Po podaniu dawki początkowej, kolejne dawki należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie. [48]

U pacjentów w podeszłym wieku, a także w przypadku stosowania abataceptu w skojarzeniu z innymi DMARD, kortykosteroidami, salicylanami, NSAID lub lekami przeciwbólowymi nie ma konieczności dostosowywania dawki. [48]

**Działania niepożądane:** do najczęściej występujących ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych należą: bóle głowy. Natomiast często występujące działania niepożądane to: podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz), nudności, kaszel, bóle brzucha, biegunka, dyspepsja, wysypka, zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie oskrzeli, zapalenie tchawicy, błony śluzowej nosa i gardła), zakażenia dróg moczowych, opryszczka, nagle zaczerwienie skóry twarzy, zmęczenie, osłabienie. [48]

**Rejestracja:** w dniu 21 maja 2007 r. firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Orencia do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. [48] FDA po raz pierwszy dopuściła abatacept (preparat Orencia) do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych 23 grudnia 2005 roku. [49]

**Sposób finansowania:** lek aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

## 4.7. Rytuksymab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC02)

**Mechanizm działania:** rytuksymab jest rekombinowanym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, przeciwko antygenom CD20 znajdującym się na powierzchni limfocytów B. Zawiera

ludzkie sekwencje stałe (kappa immunoglobuliny IgG1) oraz mysie sekwencje zmienne złożone z łańcuchów lekkich. Wiąże się on swoiście z komórkami zawierającymi antygen CD20 i prowadzi do lizy komórek prawdopodobnie w wyniku mechanizmów związanych z cytotoksycznością dopełniacza (CDC), cytotoksycznością zależną od przeciwciał (ADCC) oraz bezpośrednią indukcją apoptozy. [50, 51]

**Wskazania do stosowania:** rytuksymab (produkt leczniczy MabThera) należy stosować w skojarzeniu z metotreksatem w leczenie dorosłych pacjentów z ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów TNF.

Ponadto wskazania rejestracyjne dla rytuksymabu uwzględniają również:

- leczenie chłoniaków nieziarniczych oraz przewlekłych białaczek limfocytowych,
- leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. [50]

**Dawkowanie i sposób podania:** W terapii RZS zaleca się cykl leczenia dorosłych pacjentów preparatem MabThera obejmujący dwie infuzje dożylnie po 1000 mg w odstępie dwutygodniowym. Kolejny cykl może być zastosowany nie wcześniej niż 16 tygodni po poprzedzającym. Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach można ją zwiększyć o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz. Kolejne dawki rytuksymabu można podawać w infuzji z początkową szybkością 100 mg/godz., którą stopniowo można zwiększać o 100 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz. Przed podaniem rytuksymabu pacjenci powinni otrzymywać dożylnie metyloprednizolon w dawce 100 mg/30 minut w celu obniżenia szybkości rozwoju i ciężkości ostrych reakcji związanych z infuzją. W trakcie leczenia można kontynuować podawanie glikokortykoidów, salicylanów, NSAID lub leków przeciwbólowych. [50]

**Działania niepożądane** do najczęściej występujących ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych raportowanych podczas badań klinicznych II i III fazy zakażenie górnych dróg oddechowych, jakiegokolwiek zakażenia, reakcje związane z wlewem dożylnym (mdłości, dreszcze, katar, pokrzywka, uderzenia gorąca), nadciśnienie, wysypka, gorączka, świąd, podrażnienie gardła i niedociśnienie. Natomiast często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) raportowanymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, parestezje, migrena, niestrawność, bóle stawów/bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów. [50]

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych raportuje także o wystąpieniu reakcji na wlew dożylny prowadzących do zgonu u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów poddanych terapii preparatem MabThera. [52]

**Rejestracja:** dnia 2 czerwca 1998 r. firma Roche Registration Limited uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu MabThera do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej (pozwolenie



przedłużono w dniu 20 maja 2008 roku) [50]. FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu rytuksymab (preparat Rituxan) na terenie Stanów Zjednoczonych w dniu 26 listopada 1997 r. [53]

**Sposób finansowania:** lek jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie chłoniaków złośliwych” i „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. [44]

## 4.8. Tocilizumab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin (kod ATC: L04AC07)

**Mechanizm działania:** tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, pozyskiwanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R) i hamuje biologiczną czynność cytokiny IL-6 blokując między innymi aktywację limfocytów T, indukcję wydzielania immunoglobulin, indukcję wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie oraz stymulację hematopoezy. [54]

**Wskazania do stosowania:** tocilizumab (produkt leczniczy RoActerna) w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczas stosowanych DMARD lub inhibitorów TNF. [54]

Tocilizumab może być stosowany w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. [54]

**Dawkowanie i sposób podawania:** zalecana dawka preparatu RoActerna u dorosłych chorych z RZS wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na 4 tygodnie w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym ponad 1 godzinę. Należy zachować szczególną ostrożność oraz odpowiednio dostosowywać dawki w przypadku leczenia pacjentów z nieprawidłowymi wartościami enzymów wątrobowych oraz z niską bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych. U pacjentów w podeszłym wieku oraz zaburzoną czynnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawek leku. Brak zaleceń dotyczących dawkowania tocilizumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. [54]

**Działania niepożądane:** do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą zakażenia górnych dróg oddechowych oraz hipercholesterolemia, natomiast często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), występują: zapalenia tkanki łącznej, zapalenia płuc, opryszczka wargowa półpasiec, ból brzucha, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, świąd, pokrzywka, bóle głowy, zawroty głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny nadciśnienie całkowitej, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, neutropenia, obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości zapalenia spojówek, kaszel, duszności. [54]

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych raportuje także o wystąpieniu reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów poddanego terapii preparatem RoActerna. [55]

**Rejestracja:** dnia 16 stycznia 2009 r. firma Roche Registration Limited uzyskała pozwolenie na dopuszczenie preparatu RoActerna do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [54]. FDA dopuściła w styczniu 2010 tocilizumabu do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych [56]

**Sposób finansowania:** lek aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

## 5. METODYKA WSTĘPNEJ ANALIZY KLINICZNEJ

### 5.1. Schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

Wstępna analiza kliniczna została opracowana w oparciu o wyniki pierwotnych i wtórnych badań klinicznych odnalezionych w wyniku wstępnego, niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych, w ramach którego:

- określono kryteria włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowano strategię wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukano wybrane bazy informacji medycznej,
- przeprowadzono selekcję pierwotnych i wtórnych doniesień naukowych,
- wstępnie oceniono wyniki badań oraz opracowano wnioski.

### 5.2. Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Kryteria włączenia do wstępnej analizy klinicznej zestawiono w Tabela 8

Tabela 8.  
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów w stopniu umiarkowanym lub ciężkim
<b>Interwencje</b>	Certolizumab pegol stosowany w I lub II linii leczenia
<b>Komparatory</b>	Leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ stosowane w I lub II linii leczenia biologicznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab</li> <li>• etanercept</li> <li>• golimumab</li> <li>• infliksimab</li> </ul> Inne leki biologiczne stosowane II linii leczenia biologicznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• abatacept</li> <li>• rytuksymab</li> <li>• tocilizumab</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony</li> <li>• odpowiedź na leczenie (ACR20, ACR50, ACR70)</li> <li>• działania niepożądane ogółem oraz nowotwory i poważne infekcje</li> <li>• ciężkie działania niepożądane,</li> </ul>
<b>Metodyka badań klinicznych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne: wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT</li> <li>• pierwotne próby kliniczne: badania RCT</li> </ul>

## 5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

### 5.3.1. Wstępna strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono niesystematyczny przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i/lub interwencji (Tabela 9). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wybranych baz informacji medycznej.

**Tabela 9.**  
Słowa kluczowe użyte w strategii

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
<b>Populacja</b>	RA, rheumatoid arthritis
<b>Interwencja</b>	certolizumab pegol, golimumab, adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept, rituximab, tocilizumab
<b>Metodyka</b>	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Guidelines Clearinghouse (NGC),
- INAHTA oraz wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA (CADTH; NETSCC, HTA),
- rejestr badań klinicznych (clinicaltrials.gov),
- strony towarzystw naukowych (ACR, EULAR).

Data przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania: 29 listopada 2011 r.

### 5.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na etapie wstępnej analizy klinicznej selekcja dokonywana była na podstawie tytułów i abstraktów przez jednego badacza. Z uwagi na założenia metodyczne i ograniczenia czasowe nie przeprowadzono weryfikacji abstraktów przez dwóch analityków. Ocena abstraktów i pełnych tekstów badań klinicznych, przez co najmniej dwóch badaczy zostanie dokonana w ramach przeglądu systematycznego.

### 5.3.3. Analiza wyników

Do analizy włączano wiarygodne przeglądy systematyczne (przeglądy The Cochrane Collaboration lub opracowania instytucji będących członkami INAHTA). W przypadku ich braku włączano inne przeglądy, których poziom wiarygodności oceniono, stosując kryteria zaproponowane przez Cook i wsp.:

- sprecyzowane pytanie kliniczne,
- podanie źródeł wyszukiwania badań klinicznych i słów kluczowych (strategii wyszukiwania),
- selekcja badań do przeglądu w oparciu o sprecyzowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do przeglądu,
- ilościowa synteza wyników badań klinicznych (metaanaliza),
- wnioskowanie oparte na dowodach naukowych.

Przegląd uznawano za systematyczny, wówczas gdy spełniał co najmniej pierwsze 4 kryteria wymienione powyżej. W przypadku braku przeglądu systematycznego dla danej interwencji wnioskowanie o jej skuteczności i profilu bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań pierwotnych (RCT).

## 5.4. Wyniki wyszukiwania

W wyniki wstępnego przeszukania baz informacji medycznej do wstępnej analizy klinicznej zakwalifikowano 5 przeglądów systematycznych, których krótki opis przedstawiono poniżej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Zestawienie opracowań wtórnych zakwalifikowanych do wstępnej analizy klinicznej

Autor i data publikacji	Linia leczenia biologicznego	Oceniane interwencje
Ruiz 2011	I linia	Certolizumab pegol
Weins 2011	I linia	Adalimumab, etanercept, infliksimab
Singh i Noorbaloochi 2010	I oraz II linia	Golimumab
Malottki 2011	II linia	Adalimumab, etanercept, infliksimab, abatacept, rutyksumab
Singh i Beg 2010	II linia	Tocylizumab

Dodatkowo w wyniku uzupełniającego przeszukania literatury odnaleziono doniesienia konferencyjne dla certolizumabu stosowanego w I i II linii leczenia biologicznego.

## 6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

Celem wstępnej analizy klinicznej było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy oraz szacunkowej ilości i jakości dostępnych źródeł danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów po niepowodzeniu tradycyjnych DMARD lub po niepowodzeniu leczenia biologicznego I linii. Poszukiwano także innych danych klinicznych niezbędnych do zaprojektowania analiz HTA.

### 6.1. Certolizumab

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jeden przegląd systematyczny, w którym skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol oceniano w I linii leczenia biologicznego (Ruiz 2011). [57] Nie odnaleziono wiarygodnych opracowań wtórnych oraz randomizowanych prób klinicznych opublikowanych w postaci pełnych tekstów, w których efektywność kliniczną certolizumabu pegol oceniano w II linii leczenia biologicznego.

Na skutek uzupełniającego przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono również 4 randomizowane próby kliniczne dla CZP w dawce rejestracyjnej, które aktualnie znajdują się w toku lub zostały zakończone, jednakże do tej pory nie zostały wydane w formie pełnych tekstów (Tabela 11). Spośród nich w 3 badaniach efektywność kliniczną CZP oceniano w I linii leczenia biologicznego, natomiast w jednym badaniu (REALISTIC) 37% pacjentów stosowało inhibitory TNF przed włączeniem do badania.

**Tabela 11.**  
Badania dla certolizumabu pegol znajdujące się w toku lub zakończone, ale nieopublikowane w postaci pełnych tekstów

Badanie	Schemat badania	Interwencja	Populacja (linia leczenia biologicznego)	Dane konferencyjne	Data publikacji
<b>C87094</b> REALISTIC	RCT <sup>a</sup> , DB, PLC 12 tyg.	CZP 200 mg co 4 tyg.	Pacjenci z aktywnym RZS, stosujący wcześniej TNF- $\alpha$ i / lub tradycyjne DMARD <b>(I oraz II linia leczenia)</b>	✓	Spodziewana w 2011 r.
<b>C870076</b> CERTAIN	RCT, DB, PLC 52 tyg.	CZP 200 mg co 4 tyg.	Pacjenci z RZS łagodnym lub umiarkowanym stosujący wcześniej DMARD <b>(I linia leczenia)</b>	✓	Spodziewana w 2012 r.
<b>C87041</b> JRAPID	RCT, DB, PLC 24 tyg.	CZP 400 /200/ 100 mg co 4 tyg.	Pacjenci z RZS (populacja japońska) po niepowodzeniu $\geq 1$	✓	Spodziewana w 2012 r.

Badanie	Schemat badania	Interwencja	Populacja (linia leczenia biologicznego)	Dane konferencyjne	Data publikacji
			DMARD w tym MTX <b>(I linia leczenia)</b>		
<b>RA0006</b> HIKARI	RCT, DB, PLC 24 tyg.	CZP 200 mg co 4 tyg.	Pacjenci z RZS (populacja japońska) po niepowodzeniu $\geq 1$ DMARD <sup>b</sup> <b>(I linia leczenia)</b>	✓	Spodziewana w 2012 r.

a) randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wcześniejszą terapię TNF- $\alpha$ , jednoczesne stosowanie MTX, oraz długość trwania choroby; b) w tym również pacjenci, u których stosowanie MTX było przeciwwskazane

Ocena efektywności klinicznej CZP w **I linii leczenia biologicznego** przeprowadzona została w przeglądzie opublikowanym przez Cochrane Collaboration w 2011 r. W ramach przeglądu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, min: MEDLINE, EMBASE, CINHAL oraz CDRS. Ponadto weryfikacji poddano dokumentację publikowaną na stronach agencji odpowiedzialnych za dopuszczanie produktów leczniczych do obrotu na terenie Unii Europejskiej (EMA) oraz Stanów Zjednoczonych (FDA). Data ostatniego przeszukania przypada na listopad 2009 r.

Łącznie kryteria kwalifikacji do przeglądu spełniło 5 badań RCT, w których certolizumab pegol porównywano z placebo w fazie II badań klinicznych (1 RCT) oraz w fazie III badań klinicznych (4 RCT). Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu we wszystkich włączonych do przeglądu pracach. Łącznie w badaniach udział wzięło 2 394 pacjentów, wszyscy z aktywną postacią RZS utrzymującą się pomimo stosowania syntetycznych DMARD. W dwóch badaniach certolizumab podawano w dawce 400 mg co 4 tyg. przez cały okres badania, w dwóch kolejnych schemat leczenia zakładał podanie leku raz na 2 tyg., początkowo w dawce 400 mg (łącznie 3 dawki), następnie w dawkach 200 mg lub 400 mg, natomiast w jednej pracy certolizumab podawano w dawkach po 1, 5 lub 20 mg w przeliczeniu na kg masy ciała. W trzech badaniach certolizumab oraz placebo podawano w terapii skojarzonej z metotreksatem. Okres obserwacji w badaniach wynosił 12-52 tygodni.

Ilościowa kumulacja wyników przeprowadzona przez autorów przeglądu dla skuteczności leku w dawce dopuszczonej do obrotu (co 2 tygodnie, początkowo 400 mg, następnie 200 mg) wykazała, że stosowanie certolizumabu pegol zamiast placebo w I linii leczenia biologicznego prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20, ACR50 oraz ACR70 (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Skuteczność CZP (200 mg) vs PLC w I linii leczenia biologicznego (Ruiz 2011)**

Punkt końcowy	FU (tyg.)	Liczba RCT	CZP (n/N)	PLC (n/N)	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
<b>ACR20</b>	24	2	369/639	38/326	4,95 [3,65; 6,72]	2 [bd]
	52	1	208/393	26/199	4,05 [2,80; 5,87]	3 [bd]

Punkt końcowy	FU (tyg.)	Liczba RCT	CZP (n/N)	PLC (n/N)	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
ACR50	24	2	224/639	19/326	6,01 [3,84; 9,40]	4 [3; 5]
	52	1	149/393	15/199	5,03 [3,04; 8,32]	3 [bd]
ACR70	24	2	122/639	7/326	8,87 [4,20; 18,75]	6 [bd]
	52	1	83/393	7/100	3,02 [1,44; 6,32]	5 [bd]

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że certolizumab w dawkach dopuszczonych do obrotu stosowany zamiast placebo w terapii RZS prowadzi do znamiennego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego (RR = 1,21 [1,08; 1,35]). Większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (RR = 1,36 [1,19; 1,54]), natomiast w odniesieniu do działań klasyfikowanych jako poważne nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (OR = 1,38 [0,82; 2,34]). Wykazano również znamienne statystycznie wzrost szansy wystąpienia działania niepożądanego prowadzącego do konieczności przerwania udziału w badaniu (OR = 2,40 [1,16; 4,95]), ciężkiego działania niepożądanego (OR = 2,02 [1,24; 3,30]) oraz ciężkiej infekcji (OR = 3,30 [1,45; 7,51]). Nie obserwowano istotnego statystycznie wpływu certolizumabu pegol na częstość raportowania nowotworów oraz zgonów.

Skuteczność terapii w I oraz II linii leczenia biologicznego oceniano w badaniu REALISTIC. Aktualnie dostępne są wyłącznie wstępne doniesienia konferencyjne dotyczące metodyki oraz pierwszych wyników z badania. Łącznie, na skutek przeszukania stron towarzystw naukowych publikujących w tematyce RZS, odnaleziono 4 abstrakty konferencyjne z wstępnymi danymi z badania REALISTIC. [58–61]

Ustalono, że badanie zaprojektowane zostało jako randomizowana, podwójnie zaślepią próba kliniczna, w której efektywność CZP względem placebo oceniano w 12-tygodniowym okresie obserwacji. Pacjentów włączonych do badania (N = 1 063) stratyfikowano ze względu na wcześniejszą terapię TNF- $\alpha$ , jednoczesne przyjmowanie MTX oraz czas trwania choroby. Po okresie randomizacji pacjenci mieli możliwość przejścia do przedłużonej, otwartej fazy badania, w której wszyscy otrzymywali CZP.

Wstępne doniesienia konferencyjne wskazują, że stosowanie CZP zamiast PLC w populacji mieszanej (I i II linia) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, remisji choroby mierzonej w skali DAS-28 oraz prowadzi do znamiennej statystycznie klinicznej poprawy wg HAQ-DI. Analiza w warstwach wskazała na brak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20, ACR50 oraz ACR70 pomiędzy grupą leczoną i nieleczoną wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$ , natomiast wyniki dla parametrów DAS28 oraz HAQ-DI były istotnie statystycznie korzystniejsze w subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF- $\alpha$  (Tabela 13).



Tabela 13.

Wstępne wyniki z badania REALISTIC opracowane na podstawie doniesień konferencyjnych

Badanie (abstrakty)	Populacja	Wyniki: CZP vs PLC <sup>a</sup>				
		PK <sup>b</sup>	Ogółem <sup>d</sup>	I linia	II linia	I vs II
Weinblatt 2010 Pope 2011 Weinblatt (EULAR 2011) Weinblatt (ACR 2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna postać RZS</li> <li>• 19-86 (55,1) lat</li> <li>• 37,6% TNF-<math>\alpha</math> +</li> <li>• DAS-28: 5,71 pkt.</li> <li>• HAQ-DI: 1,51</li> </ul>	ACR20	51,1 vs 25,9 <sup>c</sup>	53,5 vs 25,0	47,2 vs 27,5	NS
		ACR50	26,9 vs 13,0	29,6 vs 9,1	21,6 vs 11,3	NS
		ACR70	9,9 vs 2,8	15,4 vs 2,3	9,1 vs 3,8	NS
		DAS28	16,3 vs 5,7	bd	bd	bd
			-1,64 vs -0,79 <sup>c</sup>	-1,73 vs -0,7 <sup>c</sup>	-1,64 vs -1,0 <sup>c</sup>	IS
HAQ-DI	-0,43 vs -0,2 <sup>c</sup>	-0,45 vs -0,1 <sup>c</sup>	-0,37 vs -0,2 <sup>c</sup>	IS		

a) wielkość próby w grupie CZP odpowiednio: 851, 531, 320, w grupie PLC: 212, 12, 80; b) wartości wyrażone jako % pacjentów, u których raportowano punkt końcowy, chyba że podano inaczej; c) wartości przedstawione jako zmiany względem baseline; d) wyniki istotne statystycznie przy  $p < 0,001$

Podsumowując, z zebranych danych wynika, że CZP stosowany w I linii leczenia biologicznego charakteryzuje się udowodnioną skutecznością w zakresie kontrolowania objawów choroby, jednocześnie jednak zwiększa ryzyko infekcji oraz ciężkich działań niepożądanych. Wstępne doniesienie konferencyjne wykazały, że stosowanie CZP w populacji mieszanej (I i II linia) prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy kondycji klinicznej pacjentów z RZS. Wykazano, że pacjenci stosujący CZP w II linii oraz I linii uzyskiwali porównywalne efekty zdrowotne mierzone jak odpowiedź na leczenie w skali ACR (20, 50 i 70), natomiast pozostałe parametry (DAS28, HAQ-DI) wskazywały na istotną statystycznie przewagę leczenia w I linii w porównaniu z linią II.

## 6.2. Adalimumab

Do analizy efektywności klinicznej adalimumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS zakwalifikowano dwa przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę **leczenia biologicznego w I linii** (Wiens 2010) oraz w **II linii** (Malottki 2011). [62, 63]

W ramach obu przeglądów przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej min: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library. Data ostatniego przeszukania w przeglądzie Weins 2010 przypada na grudzień 2008 r., natomiast w przeglądzie Malottki 2011 na lipiec 2009 r.

Kryteria kwalifikacji do przeglądu Weins 2010 spełniło 8 badań RCT, w których adalimumab porównywano z placebo w I linii leczenia biologicznego. Z kolei w pracy Malottki 2011 nie odnaleziono żadnego badania RCT dotyczącego stosowania ADA w II linii leczenia, zidentyfikowano natomiast wyłącznie badania kliniczne bez grup kontrolnych (BAS).

We wszystkich badaniach kierunkowych na ocenę ADA w I linii leczenia rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu. Łącznie w badaniach udział wzięło 2 691 pacjentów

z aktywną postacią RZS, którzy przed przystąpieniem do badania otrzymywali DMARD. Adalimumab podawany był podskórnie w dawkach 20 mg raz w tygodniu (3 badania) lub 40 mg raz w tygodniu (1 badanie) lub co 2 tyg. (6 badań). W czterech badaniach adalimumab oraz placebo podawano w terapii skojarzonej z metotreksatem, a w jednym badaniu porównywano monoterapię adalimumabem z placebo skojarzonym z leczeniem DMARD. Okres obserwacji w badaniach wyniósł 12–52 tygodni.

Sposób przedstawienia wyników w opisywanym przeglądzie systematycznym nie pozwolił na wyodrębnienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w dawce dopuszczalnej do obrotu (40 mg co 2 tyg.). Ilościowa kumulacja wyników dla skuteczności leku uwzględniająca wszystkie dawki zawarte we włączonych do przeglądu badaniach wykazała, że stosowanie adalimumabu zamiast placebo w I linii leczenia biologicznego prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20, ACR50 oraz ACR70 (Tabela 14):

**Tabela 14.**  
Skuteczność ADA vs PLC (z uwzględnieniem wszystkich schematów dawkowania) w I linii leczenia biologicznego (Weins 2010)

Punkt końcowy	FU (tyg.)	Liczba RCT	ADA (n/N)	PLC (n/N)	RB [95%CI]
ACR20	12–26	7	685/1257	322/1220	2,26 [1,82; 2,81]
	52	2	434/687	258/657	1,85 [1,07; 3,19]
ACR50	12–26	7	412/1257	112/1220	3,50 [2,75; 4,44]
	52	2	332/687	156/657	2,80 [1,16; 6,77]
ACR70	12–26	7	203/1257	34/1220	5,36 [3,76; 7,64]
	52	2	215/687	90/657	3,23 [1,37; 7,61]

Analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem wszystkich schematów dawkowania wykazała, że adalimumab stosowany zamiast placebo w terapii RZS nie prowadzi do znamiennej statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, natomiast istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu (RR = 1,56 [1,04; 2,35]). Nie obserwowano istotnego statystycznie wpływu adalimumabu na częstość raportowania infekcji, nowotworów oraz zgonów. W przeglądzie nie zawarto informacji odnośnie ryzyka występowania działań niepożądanych ogółem.

Podsumowując, adalimumab stosowany w I linii leczenia biologicznego zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy kondycji zdrowotnej pacjentów. Jednocześnie ze stosowaniem adalimumabu wiąże się zwiększone ryzyko utraty z badania z powodu działań niepożądanych. Nie odnaleziono badań RCT ukierunkowanych na ocenę ADA w II linii leczenia biologicznego (tj. po nieskuteczności co najmniej jednego inhibitora TNF- $\alpha$ ).

### 6.3. Etanercept

Do analizy efektywności klinicznej etanerceptu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS zakwalifikowano dwa przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę: **I linii leczenia** biologicznego (Wiens 2010) oraz **II linii leczenia** biologicznego (Malotki 2011). [62, 63] Krótką charakterystykę obu przeglądów przedstawiono w Rozdz. 6.2

Kryteria kwalifikacji do przeglądu Weins 2010 spełniło 6 badań RCT, w których ETA porównywano z PLC w I linii leczenia biologicznego. W pracy Malotki 2011 dla ETA podawanego w II linii leczenia zidentyfikowano wyłącznie badania kliniczne bez grup kontrolnych, natomiast nie odnaleziono badań RCT.

Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu we wszystkich badaniach ukierunkowanych na ocenę ETA w I linii leczenia. Łącznie w badaniach udział wzięło 1 712 pacjentów z aktywną postacią RZS, leczonych DMARD przed przystąpieniem do badania. Etanercept podawany był podskórnie w dawkach 25 mg dwa razy w tygodniu (5 badań) lub 50 mg raz w tygodniu (2 badania). W czterech badaniach etanercept oraz placebo podawano w terapii skojarzonej z metotreksatem. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 8 tygodni do 3 lat.

Ilościowa kumulacja wyników dla skuteczności leku w dawkach dopuszczonych do obrotu (25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu) przeprowadzona przez autorów wykazała, że stosowanie ETA zamiast PLC w I linii leczenia biologicznego prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70 (Tabela 15)

**Tabela 15.**  
Skuteczność ETA vs PLC (z uwzględnieniem dawek 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu) w I linii leczenia biologicznego (Weins 2010)

Punkt końcowy	FU (mies.)	Liczba RCT	ETA (n/N)	PLC (n/N)	RB [95%CI]
<b>ACR20</b>	6	4	296/533	47/245	2,94 [2,27; 3,81]
	12–36	4	777/942	623/927	1,22 [1,14; 1,31]
<b>ACR50</b>	6	4	139/533	14/245	5,28 [3,12; 8,92]
	12–36	4	623/942	404/927	1,51 [1,39; 1,84]
<b>ACR70</b>	6	4	40/533	3/245	4,83 [1,74; 13,47]
	12–36	4	349/942	207/927	1,62 [1,26; 2,08]

Analiza bezpieczeństwa etanerceptu w dawkach dopuszczonych do obrotu wykazała, że lek ten stosowany zamiast placebo w terapii RZS nie prowadzi do znamienego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu. Nie obserwowano istotnego statystycznie wpływu etanerceptu na częstość

raportowania infekcji, nowotworów oraz zgonów (Tabela 14). W przeglądzie nie zawarto informacji odnośnie ryzyka występowania działań niepożądanych ogółem.

Z wniosków przedstawionych przez autorów przeglądu wynika, że etanercept stosowany w I linii leczenia biologicznego zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy kondycji zdrowotnej pacjentów, nie zwiększając ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym również ciężkich oraz prowadzących do utraty z badania. Nie odnaleziono badań RCT ukierunkowanych na ocenę ETA w II linii leczenia.

#### 6.4. Golimumab

Wstępną analizę efektywności klinicznej golimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS przeprowadzono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego opublikowanego w 2010 roku przez Cochrane Collaboration (Singh 2010). Do przeglądu kwalifikowano badania ukierunkowane na ocenę **I oraz II linii leczenia biologicznego**. [64]

W ramach przeglądu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, m. in: MEDLINE, EMBASE, CINHALL oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Ponadto weryfikacji poddano dokumentację publikowaną na stronie agencji odpowiedzialnej za dopuszczanie produktów leczniczych do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych (FDA). Data ostatniego przeszukania przypada na sierpień 2009 r.

Kryteria kwalifikacji do przeglądu spełniły 4 badania RCT, w których golimumab porównywano z placebo. Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu we wszystkich włączonych do przeglądu pracach. Populację docelową (N = 1 714) stanowili dorośli pacjenci z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu tradycyjnych DMARD (1 RCT) oraz po niepowodzeniu leków biologicznych (3 RCT). W trzech badaniach golimumab podawano w dawce 50 lub 100 mg co 4 tyg. (w dwóch z nich przez cały okres badania, w jednym przez 16 tyg.), a w jednej pracy w dawce 50 lub 100 mg co 2 lub 4 tyg. We wszystkich badaniach golimumab oraz placebo podawano w terapii skojarzonej z metotreksatem lub innym DMARD. Okres obserwacji w badaniach wynosił 24–52 tygodni.

Wyniki analizy skuteczności przeprowadzonej przez autorów przeglądu wykazały, że golimumab stosowany **w I linii leczenia** biologicznego (1 RCT) przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu odsetka odpowiedzi ACR20 oraz ACR50. Podobnie w **II linii leczenia** (3 RCT) stosowanie golimumabu wiązało się ze znamienym statystycznie wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania ACR20, ACR 50, a także ACR70 (dane zaprezentowane w sposób nieskumulowany, Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Skuteczność GMB vs PLC w I oraz II linii leczenia biologicznego (Singh 2010)**

Punkt końcowy	Linia leczenia <sup>a</sup>	GMB (n/N)	PLC (n/N)	RR [95%CI]
<b>ACR20</b>	I linia	98/159	79/160	1,25 [1,02; 1,52]
	II linia	21/35	13/35	1,62 [0,97; 2,69]
		49/89	44/133	1,66 [0,97; 2,69]
		54/153	28/155	1,95 [1,31; 2,91]
<b>ACR50</b>	I linia	64/159	47/160	1,37 [1,01; 1,86]
	II linia	13/35	2/35	6,50 [1,58; 26,71]
		31/89	13/133	3,56 [1,98; 6,42]
		25/153	10/155	2,53 [1,26; 5,09]
<b>ACR70</b>	I linia	38/159	25/160	1,53 [0,97; 2,41]
	II linia	3/35	0/35	7,00 [0,37; 130,69]
		12/89	5/133	3,59 [1,31; 9,83]
		16/153	3/155	5,40 [1,61; 18,17]

a) I linia leczenia: 1 RCT (Emery 2009), II linia leczenia: 3 RCT (Kay 2008, Keystone2009, Smolen 2009)

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że golimumab stosowany zamiast placebo zarówno w I, jak i II linii leczenia biologicznego nie prowadzi do znamienego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym również ciężkich i prowadzących do utraty z badania. Nie obserwowano także istotnego statystycznie wpływu golimumabu na częstość raportowania infekcji, nowotworów oraz zgonów.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników autorzy przeglądu wnioskuje o udowodnionej skuteczności golimumabu w zakresie kontrolowania objawów choroby zarówno w I, jak i w II linii leczenia. Jednocześnie dane dotyczące bezpieczeństwa leku w dawkach rejestracyjnych dostępne były wyłącznie dla krótkich okresów obserwacji, co uniemożliwiło wnioskowanie o profilu bezpieczeństwa golimumabu. Zgodnie z sugestią autorów niezbędne jest przeprowadzenie badań o dłuższym horyzoncie czasowym.

## 6.5. Infliksimab

Do analizy efektywności klinicznej infliksimabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS zakwalifikowano dwa przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę: I linii leczenia biologicznego (Wiens 2010) oraz II linii leczenia biologicznego (Malottki 2011). [62, 63] Krótką charakterystykę obu przeglądów przedstawiono w Rozdz.6.2.

Kryteria kwalifikacji do przeglądu Weins 2010 spełniło **7** badań RCT, w których **infliksimab** porównywano z **placebo**. W pracy Malottki 2011 dla INF podawanego w II linii leczenia zidentyfikowano wyłącznie badania kliniczne bez grup kontrolnych, natomiast nie odnaleziono badań RCT.

Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu we wszystkich pracach włączonych do przeglądu Weins 2010. Łącznie w badaniach udział wzięło 2 100 pacjentów z aktywną postacią RZS, w których infliksimab w I linii leczenia biologicznego podawany był dożylnie w dawce 3 mg na kg masy ciała w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tyg. (6 badań) lub w dniu 1, 15, 43 i 85, a następnie co 56 dni (1 badanie). We wszystkich badaniach infliksimab oraz placebo podawano w terapii skojarzonej z metotreksatem. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 12 tygodni do 2 lat.

Ilościowa kumulacja wyników dla skuteczności leku w dawkach dopuszczonych do obrotu (3 mg na kg masy ciała) przeprowadzona przez autorów wykazała, że stosowanie infliksimabu zamiast placebo w I linii leczenia biologicznego prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź: ACR20, ACR50 oraz ACR70 (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Skuteczność INF vs PLC (z uwzględnieniem dawkowania 3 mg na kg masy ciała) w I linii leczenia biologicznego (Weins 2010)

Punkt końcowy	FU	Liczba RCT	INF (n/N)	PLC (n/N)	RB [95%CI]
<b>ACR20</b>	14–30 tyg.	5	399/671	188/616	1,87 [1,43; 2,45]
	1–2 lat	3	280/455	98/249	1,67 [0,99; 2,80]
<b>ACR50</b>	14–30 tyg.	6	252/757	85/704	2,68 [1,79; 3,99]
	1–2 lat	3	192/455	103/380	1,55 [1,16; 2,08]
<b>ACR70</b>	14–30 tyg.	6	126/757	38/704	2,68 [1,78; 4,03]
	1–2 lat	3	132/455	66/380	1,60 [0,91; 2,82]

Analiza bezpieczeństwa infliksimabu w dawkach dopuszczonych do obrotu nie wykazała znamienego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, natomiast stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących przerwania udziału w badaniu. Nie obserwowano istotnego statystycznie wpływu infliksimabu na częstość raportowania infekcji, nowotworów oraz zgonów. W przeglądzie nie zawarto informacji odnośnie występowania działań niepożądanych ogółem.

Podsumowując, infliksimab stosowany w I linii leczenia w sposób istotny statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby, jednocześnie prowadzi do wzrostu ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 2,05 [1,3; 3,16]). Nie odnaleziono badań RCT ukierunkowanych na ocenę INF w II linii leczenia.

## 6.6. Abatacept

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jeden przegląd systematyczny, w którym skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu oceniano w **II linii leczenia biologicznego** (Malottki 2011). [62, 63] Krótką charakterystykę przeglądu przedstawiono w Rozdz. 6.2

Kryteria włączenia do przeglądu spełniało jedno randomizowane badanie kliniczne zaprojektowane w schemacie grup równoległych, w którym ABT porównywano z PLC na drodze podwójnego zaślepienia (ATTAIN). Zarówno metoda randomizacji, jak i zaślepienia ocenione zostały przez autorów przeglądu za prawidłowe. Łącznie do badania zakwalifikowano 391 pacjentów z RZS, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jednym lub dwoma inhibitorami TNF- $\alpha$ , przy czym nie przeprowadzono oddzielnej analizy w zależności od liczby wcześniej stosowanych leków biologicznych. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy. Po jego ukończeniu pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia w ramach przedłużonej, otwartej fazy badania.

Z danych zaprezentowanych przez autorów przeglądu wynika, że ABT stosowany zamiast PLC po niepowodzeniu inhibitorów TNF- $\alpha$  przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20 po 3 i 6 mies., ACR50 po 6 mies. oraz ACR70 po 6 mies. (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Skuteczność ABT vs PLC w II linii leczenia biologicznego oceniana w badaniu ATTAIN (Malottki 2011)

Punkt końcowy	FU	ABT (n/N)	PLC (n/N)	RB [95%CI]
<b>ACR20</b>	3 mies.	118/258	24/133	2,53 [1,72; 3,73]
	6 mies.	129/258	26/133	2,56 [1,77; 3,69]
<b>ACR50</b>	6 mies.	52/258	5/133	5,36 [2,19; 13,10]
<b>ACR70</b>	6 mies.	26/258	2/133	6,70 [1,62; 27,81]

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała, aby stosowanie abataceptu przyczyniało się do zwiększenia ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, reakcji w miejscu podania leku oraz infekcji (w tym ciężkich).

Podsumowując, wyniki przeglądu Malottki 2011 wskazują, że abatacept jest lekiem o udowodnionej skuteczności w zakresie kontrolowania objawów choroby w II linii leczenia, bez jednoczesnego istotnego statystycznie wzrostu ryzyka występowania działań niepożądanych (w tym ciężkich).

## 6.7. Rytuksymab

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jeden przegląd systematyczny, w którym skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu oceniano w **II linii leczenia biologicznego** (Malottki 2011). [63] Krótką charakterystykę przeglądu przedstawiono w Rozdz. 6.2.

Kryteria kwalifikacji do przeglądu spełniło jedno randomizowane badanie kliniczne w układzie grup równoległych, w których RTX porównywano z PLC na drodze podwójnego zaślepienia (REFLEX). Zarówno metoda randomizacji, jak i zaślepienia opisane zostały jako prawidłowe. Łącznie w badaniu udział wzięło 517 dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii TNF- $\alpha$  stosowanych w I linii leczenia biologicznego. Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie, po których pacjenci mogli wziąć udział w przedłużonej, niezaślepionej fazie badania oceniającej długoterminową efektywność kliniczną RTX.

Wyniki zaprezentowane przez autorów przeglądu wskazują, że RTX stosowany przez 24 tyg. zamiast PLC w II linii leczenia biologicznego prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20, ACR50 oraz ACR70 (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Skuteczność RTX vs PLC w II linii leczenia biologicznego oceniana w badaniu REFLEX (Malottki 2011)

Punkt końcowy	FU	RTX (n/N)	PLC (n/N)	RB [95%CI]
<b>ACR20</b>	24 tyg.	152/298	36/201	2,85 [2,08; 3,91]
<b>ACR50</b>		80/298	10/201	5,40 [2,87; 10,16]
<b>ACR70</b>		36/298	2/201	12,14 [2,96; 49,86]

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała, aby terapii RTX w II linii leczenia biologicznego towarzyszył wzrost ryzyka utarty z badania z powodu działań niepożądanych, wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, rozwoju infekcji, w tym również ciężkich, a także wystąpienia reakcji w miejscu podania leku.

Podsumowując, wyniki przeglądu wskazują, że rytuksymab jest lekiem o udowodnionej skuteczności w II linii leczenia biologicznego, jednocześnie charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa

## 6.8. Tocilizumab

Ocenę efektywności klinicznej tocilizumabu stosowanego w **II linii leczenia biologicznego** przeprowadzono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego opublikowanego w 2010 r. przez Cochrane Collaboration (Singh 2010). [65]



W ramach przeglądu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL oraz CINAHL. Poszukiwano również danych na temat badań znajdujących się aktualnie w toku. Data ostatniego przeszukania przypada na październik 2009 r.

Do przeglądu kwalifikowano badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z potwierdzonym RZS. Łącznie kryteria włączenia spełniło 8 badań RCT, przy czym tylko w jednym badaniu (RADIATE) tocilizumab stosowano po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym inhibitorem TNF- $\alpha$ . Pozostałe badania dotyczyły podawania TCB w I linii leczenia, co nie jest zalecane przez wytyczne postępowania w RZS, w związku z tym nie uwzględniono ich w ramach niniejszej analizy.

W badaniu RADIATE udział wzięło łącznie 489 dorosłych pacjentów z aktywną postacią RZS po nieskuteczności co najmniej jednego inhibitora TNF- $\alpha$ . TCB podawano w dawkach 4 mg/kg lub 8 mg/kg (dawka rejestracyjna). W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo. Rodzaj przypisanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu. Pacjenci otrzymywali jednocześnie metotreksat. Okres obserwacji w fazie randomizowanej wynosił 24 tyg.

W ramach przeglądu przeprowadzono analizę w warstwach umożliwiającą ocenę skuteczności TCB w populacji pacjentów po niepowodzeniu inhibitorów TNF- $\alpha$ , przy czym nie przeprowadzono oddzielnej analizy w zależności od liczby wcześniej stosowanych leków biologicznych. Wykazano, że stosowanie TCB zamiast PLC po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym inhibitorem TNF- $\alpha$  wiąże się ze znamienym statystycznie wzrostem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70 (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Skuteczność dla porównania TCB vs PLC w II linii leczenia biologicznego oceniana w badaniu RADIATE (Emery 2009)

Punkt końcowy	FU	TCB (n/N) <sup>a</sup>	PLC (n/N) <sup>a</sup>	RB [95%CI]
<b>ACR20</b>	24 tyg.	45/92	8/76	4,05 [2,50; 6,57]
<b>ACR50</b>		28/92	5/76	6,07 [2,70; 13,64]
<b>ACR70</b>		11/92	2/76	7,10 [1,72; 29,35]

a) dane z badania RADIATE (publikacja Emery 2009 [66])

Wyniki badania RADIATE wskazują, że terapii TCB nie towarzyszył istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia działania niepożądanego oraz ciężkiego działania niepożądanego. W grupie TCB częściej niż w grupie PLC obserwowano infekcje, reakcje skórne oraz powikłania ze strony układu pokarmowego, jednakże nie podano informacji czy różnica ta była znamienna statystycznie.

Podsumowując, na podstawie zebranych danych wykazano, że tocilizumab stosowany w II linii leczenia biologicznego jest lekiem o udowodnionej skuteczności. Jednocześnie ze stosowaniem TCB nie wiąże się zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym także ciężkich.

## 6.9. Podsumowanie

1. Stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  w I linii leczenia biologicznego prowadzi do istotnej statystycznie poprawy klinicznej pacjentów z RZS, mierzonej wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 oraz ACR70. Spójne wyniki w tym zakresie uzyskano dla wszystkich preparatów z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ .
2. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania adalimumabu, etanerceptu oraz infliksimabu w II linii leczenia biologicznego.
3. W badaniu REALISTIC certolizumab porównywano z placebo w populacji mieszanej, tj. obejmującej zarówno pacjentów nie leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ , jak również po nieskuteczności co najmniej jednego inhibitora TNF- $\alpha$ . Badanie to zostało zakończone, ale dotychczas nie opublikowano jego wyników w postaci pełnotekstowej publikacji.
4. Na podstawie doniesień konferencyjnych z badania REALISTIC ustalono, że CZP stosowany w populacji mieszanej przyczyniał się do wzrostu odsetka pacjentów z ACR20, ACR50, ACR70, a uzyskiwane efekty zdrowotne były porównywalne zarówno w I linii, jak również w II linii leczenia biologicznego.
5. Golimumab stosowany w II linii leczenia biologicznego jest lekiem skutecznym, przyczyniającym się do wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących ACR20, ACR50, ACR70.
6. Stosowanie abataceptu, rytuksumabu oraz tocilizumabu w II linii leczenia prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy w zakresie uzyskiwania odpowiedzi ACR20, ACRR50 oraz ACR70.

## 7. REKOMENDACJE FINANSOWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w terapii RZS u dorosłych pacjentów. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTM) oraz zagranicą: w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Australii (PBAC) i w Kanadzie (CADTH).

Aktualnie w Polsce część leków biologicznych objęta jest refundacją w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego. Do preparatów, które nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych należą: certolizumab, golimumab, tocilizumab oraz abatacept. Polska agencja HTA nie wydała do tej pory swojego stanowiska w sprawie refundowania dwóch pierwszych leków. W lutym 2010 r. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą zakwalifikowania tocilizumabu do TPZ jako świadczenia gwarantowanego. Z kolei w przypadku abataceptu Rada Konsultacyjna AOTM w dniu 30 czerwca 2008 r. wydała negatywną opinię w sprawie finansowania tego leku w RZS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF- $\alpha$ .

W grupie leków, które aktualnie objęte są finansowaniem ze środków publicznych, pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej AOTM uzyskały: adalimumab, etanercept oraz infliksimab. Rada Konsultacyjna rekomenduje stosowanie tych leków w I linii leczenia biologicznego, w wyborze terapii inicjującej wskazując na lek najtańszy. Jednocześnie AOTM nie przedstawił żadnego stanowiska w sprawie wydawania rytuksymabu w ramach świadczeń gwarantowanych w terapii RZS.

Spośród zagranicznych agencji HTA za finansowaniem certolizumabu w ramach świadczeń gwarantowanych opowiedziały się brytyjskie agencje HTA (NICE, NHS Scotland) oraz australijska agencja (PBAC), natomiast kanadyjski CADTH uznał refundowanie certolizumabu za niezasadne w świetle ilości i jakości danych naukowych oraz dostępności alternatywnych opcji terapeutycznych. Wszystkie zagraniczne agencje HTA wydały pozytywną rekomendację w sprawie finansowania adalimumabu, golimumabu, tocilizumabu oraz rytuksymabu w terapii RZS. Infliksimab uzyskał pozytywną opinię w sprawie refundowania w terapii RZS wydaną przez NICE oraz PBAC, pozostałe agencje nie przedstawiły swojego stanowiska w tej sprawie. Etanercept rekomendowany jest przez wszystkie agencje, za wyjątkiem kanadyjskiego CADTH, który nie wydał żadnej opinii w tej sprawie. Abatacept uzyskał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych przez australijski PBAC oraz kanadyjski CADTH, podczas gdy pozostałe agencje, tj.: NICE oraz NHS Scotland nie rekomendują finansowania leku w opisywanym wskazaniu.

**Tabela 21.**  
**Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu RZS u dorosłych pacjentów**

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	PBAC	CADTH
<b>Certolizumab</b>	<b>BR</b>	<b>R [31]</b>	<b>R [67]</b>	<b>R [68]</b>	<b>NR [69]</b>
<b>Adalimumab</b>	R [70]	R [34]	R [71]	R [68]	R [72]
<b>Etanercept</b>	R [70]	R [34]	R [73]	R [68]	BR
<b>Golimumab</b>	BR	R [32]	R [74]	R [68]	R [75]
<b>Infliksimab</b>	R [70]	R [34]	BR	R [68]	BR
<b>Tocilizumab</b>	R [76]	R [33]	R [77]	R [68]	R [78]
<b>Rytuksymab</b>	R [70]	R [34]	R [79]	R [68]	R [80]
<b>Abatacept</b>	NR [81]	NR [29]	NR [82]	R [83, 84]	R [85]

## 8. DOSTĘPNOŚĆ POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPUTYCZNYCH W POLSCE

### 8.1. Status refundacyjny

Obecnie wszystkie leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ , wskazane w leczeniu pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, są dopuszczone do użytku na terenie Polski. Jednak spośród nich jedynie adalimumab, infliksimab i etanercept są finansowane ze środków publicznych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych i wydawane są pacjentom nieodpłatnie po spełnieniu odpowiednich kryteriów kwalifikacyjnych zapisanych w TPZ.

Spośród leków należących do innych grup farmakoterapeutycznych (tocilizumab, rytuksymab i abatacept), tylko rytuksymab jest finansowany ze środków publicznych w ramach TPZ w II linii leczenia RZS w ramach TPZ (Tabela 22).

Tabela 22.  
Status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych leków biologicznych w Polsce

Lek	Produkt handlowy (producent leku)	Status rejestracyjny	Status refundacyjny	
			I linia	II linia
<b>Certolizumab</b>	Cimzia (UCB Pharma SA)	✓	x	x
<b>Adalimumab</b>	Humira (Abbott Laboratories Ltd.)	✓	✓	✓
<b>Etanercept</b>	Enbrel (Wyeth Europa Ltd.)	✓	✓	✓
<b>Infliksimab</b>	Remicade (Janssen Biologics B.V.)	✓	✓	✓
<b>Golimumab</b>	Simponi (Janssen Biologics B.V.)	✓	x	x
<b>Tocylizumab</b>	RoActemra (Roche Registration Ltd.)	✓	x	x
<b>Rytuksymab</b>	MabThera (Roche Registration Ltd.)	✓	x	✓
<b>Abatacept</b>	Orencia (Bristol Myers Squibb)	✓	x	x

### 8.2. Zasady finansowania

#### 8.2.1. Terapeutyczny Program Zdrowotny

Kryteria włączenia do leczenia biologicznego w ramach TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” [44] obejmują:

- pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia dwoma tradycyjnymi DMARD przez okres przynajmniej 6 miesięcy każdym, w tym metotreksatem w maksymalnych dawkach, wskazanym w opisie programu przez okres co najmniej 3 miesięcy, o ile nie wystąpiła konieczność ich zmniejszenia na skutek nietolerancji,
- pacjentów z RZS o agresywnym przebiegu choroby (stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28 > 5,1, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie jednego miesiąca, w trakcie 2 badań lekarskich, (kryterium nie dotyczy kwalifikacji do leczenia RZS lekiem drugiego rzutu, w przypadku niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji pierwszorzutowego leku biologicznego), lub
- pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7.

Do programu włączani mogą być także pacjenci z innymi, niżej wymienionymi postaciami RZS (niezależnie od wartości DAS28 i DAS):

- zapalenie błony naczyniowej oka,
- postać uogólniona (Zespół Still'a),
- RZS powikłane krioglobulinemią,
- postać skąpostawowa rozszerzająca się i przetrwała ponad 6 miesięcy pomimo terapii metotreksatem,
- inne uzasadnione przypadki po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

U pacjentów, którym grozi kalectwo lub zagrożone jest ich życie, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem, obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS, okresu leczenia klasycznymi DMARD.

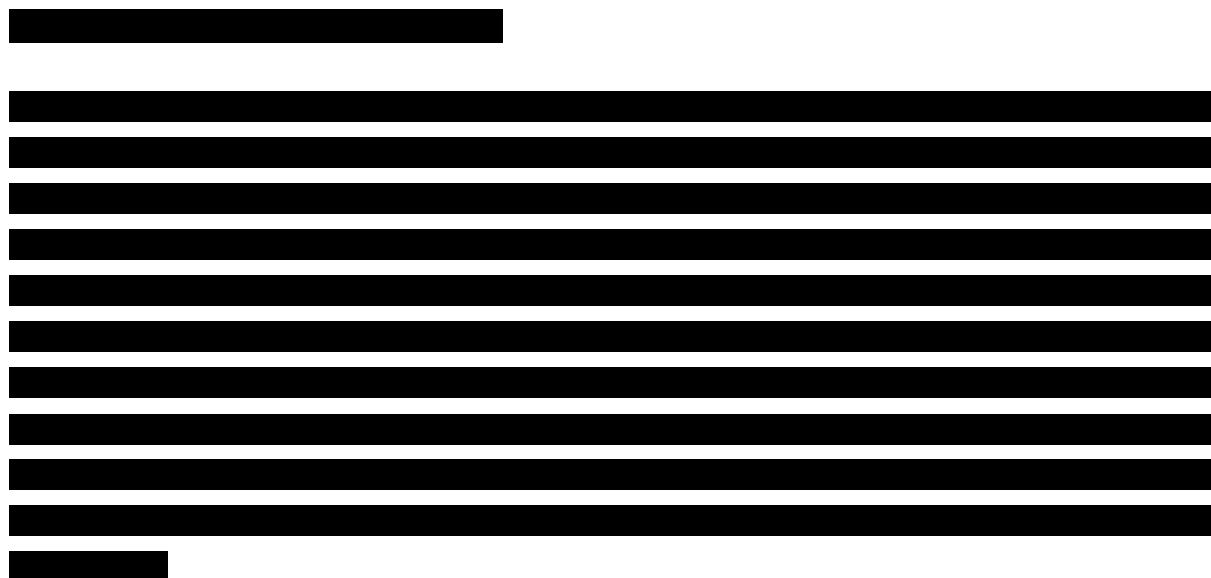
Leczeniem pierwszorzutowym w ramach programu jest lek z grupy antagonistów TNF, który uzyskał status terapii inicjującej (najmniej kosztowna technologia medyczna biorąc pod uwagę koszty podania, wymaganą dawkę i koszt pojedynczej dawki), natomiast leczeniem drugorzutowym w ramach programu jest inny antagonistą TNF lub rytuksymab pod warunkiem spełnienia kryteriów kosztowych wyznaczonych dla terapii drugoliniowej (dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch antagonistów TNF u jednego pacjenta). Leczeniem trzeciorzutowym w ramach programu jest rytuksymab.

Zmiana terapii inicjującej na inną jest możliwa po spełnieniu przez pacjentów następujących kryteriów:

- brak skuteczności stosowania terapii inicjującej po 3 miesiącach jej stosowania,
- wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze,
- brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego wskazanej jako terapia inicjująca, jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem, w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu,

- wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego,
- stwierdzenie innych przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu.

Każdorazowo zmiana terapii inicjującej wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.



### 8.3. Koszty certolizumabu oraz leków opcjonalnych

Koszty leków finansowanych ze środków publicznych obliczono na podstawie wyceny punktowej NFZ. [86] Nie odnaleziono informacji dotyczącej kosztów golimumabu, tocilizumabu oraz abataceptu które w Polsce są lekami nier refundowanym. W celu oszacowania wydatków związanych z terapią tymi lekami, posłużono się danymi opublikowanymi przez NICE. [29–34] Dodatkowo, żeby mieć możliwość odniesienia danych z brytyjskiego rynku farmaceutycznego do realiów polskich, dane kosztowe NICE podano również dla interwencji refundowanych w naszym kraju. Cenę leków na rynku brytyjskim przeliczono na złotówki zgodnie zobowiązującym w dniu 29.11.11 r. kursem walut NBP.

Dawkowanie leków ustalono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego, a także w oparciu o zalecenia przedstawione w TPZ dotyczącym „Leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (Tabela 23). Przyjęte schematy podania leków mogą różnić się od rzeczywistej praktyki klinicznej. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych, nie analizując kosztów podania leków. Powyższe ograniczenia i związany z nimi brak wystarczającej precyzji w wyznaczeniu kosztów terapii sprawia, że podane w niniejszym rozdziale wartości mają charakter orientacyjny, dlatego nie nadają się do wykorzystywania w analizach ekonomicznych i nie mogą stanowić podstawy do wnioskowania o

względnej opłacalności poszczególnych interwencji. Wystarczające są natomiast do określenia orientacyjnych różnic pomiędzy interwencjami, co jest potrzebne na etapie definiowania problemu decyzyjnego.

Przy przyjętych założeniach średni koszt najtańszej terapii (rytuksymab) wynosi 44 040,00 zł/rok. Terapia innymi refundowanymi lekami (infliksimab, adalimumab i etanercept) jest droższa i wynosi odpowiednio 50 731,20 zł/rok, 54 600,00 zł/rok i 54 574,00 zł/rok (Tabela 23). Koszty terapii tymi lekami na rynku brytyjskim różniły się nieco od kosztów wyliczonych na podstawie wyceny NFZ, stąd roczne wydatki związane z terapią lekami nierefundowanymi w Polsce należy interpretować mając na uwadze, że są one szacunkowe i warunkach polskich mogą podlegać pewnym fluktuacjom. Na podstawie danych z NICE obliczono, że roczny koszt terapii certolizumabem w Wielkiej Brytanii wynosi w pierwszym roku ok 55 tys. (£ 10367,50), a w kolejnych latach ~49 tys. (£ 9295), co w rezultacie stanowi kwotę zbliżoną do terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  refundowanymi w Polsce. Koszty leczenia golimumabem oraz tocilizumabem wynoszą podobnie jak w przypadku certolizumabu ~50 tys. zł. W przypadku terapii abataceptem koszty pierwszego roku leczenia w Wielkiej Brytanii wynoszą £ 10 171,14, następnie £ 9444,63 w kolejnych latach, co również nie odbiega znacznie od kosztów pozostałych terapii (49-53 tys. zł).



**Tabela 23.**  
**Koszty rocznej terapii reumatoidalnego zapalenia stawów w Polsce**

Lek	Dawkowanie	Liczba dawek/rok <sup>a</sup> (mg)	Wycena pkt. za 10 mg leku (zł)	Koszty NFZ [zł]	Koszty w Wielkiej Brytanii [zł]
<b>Certolizumab (Cimzia)</b>	400 mg w: 0, 2., 4 tyg. następnie 200 mg EOW	25 (5 600 mg)	ND	0,00	54 937,38 <sup>g</sup> 49 254,65 <sup>h</sup>
<b>Adalimumab (Humira)</b>	40 mg EOW <sup>b, c</sup>	26 (1 040 mg)	5,2500 pkt. (525,00 zł)	54 600,00	49 254,65 <sup>f</sup>
<b>Etanercept (Enbrel)</b>	25 mg BIW <sup>b</sup>	104 (2 600 mg)	2,099 pkt. (209,9 zł)	54 574,00	49 254,65 <sup>f</sup>
	50 mg OW <sup>c</sup>	52 (2 600 mg)			
<b>Golimumab (Simponi)</b>	50 mg co 4 tyg.	12 (600 mg)	ND	0,00	49 254,65 <sup>f</sup>
<b>Infliksimab (Remicade)</b>	3 mg/kg w 0., 2., 6. tyg., następnie co 8 tyg. <sup>b, c, d</sup>	8 (1 680 mg)	2,1138 pkt. (211,38 zł)	50 731,20	60 037,67-66 709,11 <sup>i</sup>
<b>Tocilizumab (RoActemra)</b>	8 mg/kg m.c co 4 tyg. <sup>d</sup>	12 (6720 mg)	ND	0,00	49 254,65 <sup>f</sup>
<b>Rytuksymab (MabThera)</b>	1000 mg w dniach 0 i 14, następny cykl po co najmniej 180 dniach <sup>b</sup>	4 (4000 mg)	1,1010 pkt. (110,10 zł)	44 040,00	37 008,22
<b>Abatacept (Orencia)</b>	750 mg w 0., 2., 4. tyg., następnie co 4 tyg. <sup>e</sup>	14 (10 500 mg)	ND	0,00	53 235,75 <sup>f, g</sup> 49 433,19 <sup>f, h</sup>

a) przy oszacowaniu liczby dawek i kosztów rocznej terapii przyjęto, że rok trwa 52 tygodnie (364 dni), b) schemat podania zgodny z zaleceniami w terapii RZS, c) schemat podania zgodny z wskazaniami terapeutycznego programu zdrowotnego dotyczącego leczenia RZS, d) w obliczeniach przyjęto dawkę na pacjenta o średniej masie ciała 70 kg ; e) dla pacjenta o masie ciała 60–100 kg; f) po przeliczeniu ceny leku na rynku brytyjskim zgodnie z kursem walut z dnia 29.11.11 (5,299 PLN); g) koszt w 1 roku terapii; h) koszt kolejnego roku terapii; i) w zależności od tego czy zużytych zostanie 6, czy 7 dawek leku

## 9. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

Aktualną praktykę kliniczną w odniesieniu do leczenia RZS w Polsce zaprezentowano w oparciu o ogólnopolskie **badanie ankietowe** (Tlustochowicz 2008), które ukierunkowane było na określenie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w codziennej praktyce reumatologicznej. [87] W tym celu wśród 199 reumatologów i internistów, pracujących w szpitalach i poradniach reumatologicznych w 26 miejscowościach w całej Polsce, przeprowadzono ankietę, składającą się z 29 pytań, podzielonych na 3 grupy. Badanie przeprowadzono pomiędzy czerwcem a sierpniem 2008 roku, w związku z czym nie uwzględnia ono leczenia z wykorzystaniem certolizumabu i golimumabu, które zostały zarejestrowane w Polsce dopiero rok później.

Pierwsza grupa pytań obejmowała następujące zagadnienia: kwalifikacja pacjentów do leczenia, monitorowanie przebiegu choroby, kryteria remisji i aktywności RZS oraz odsetek chorych spełniających powyższe kryteria. Druga część ankiety dotyczyła zastosowania niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, natomiast w trzeciej części pytano lekarzy o wykorzystanie leków biologicznych w terapii pacjentów z RZS.

Dane otrzymano od 170 lekarzy, z których wszyscy pochodzili z ośrodków stosujących terapię biologiczną RZS. Wyniki ankiety raportowano jako odsetek wskazań danej odpowiedzi. Wskazują one, że większość lekarzy ocenia aktywność RZS podczas każdej wizyty kontrolnej (58%), przy czym kierują się oni najczęściej indeksem DAS28 (99%) i kwestionariuszem oceny niepełnosprawności HAQ-DI (81%). Pozostałe wskaźniki takie jak SDAI, CDAI czy DAS są stosowane zdecydowanie rzadziej (2–3%). Decyzję o wdrożeniu leczenia większość lekarzy podejmuje w oparciu o liczbę obrzękniętych i bolesnych stawów oraz czas trwania porannej sztywności (88–99%). Do najistotniejszych parametrów laboratoryjnych zaliczono stężenie białka CRP (100%), poziom OB (95%) oraz morfologię krwi (95%). Wykonywanie radiologicznego badania stawów deklarowało 75% lekarzy. Na decyzję o zmianie podjętego leczenia wpływ mają przede wszystkim brak skuteczności terapii (95%), wzrost wartości wskaźnika DAS28 (94%), występowanie działań niepożądanych (93%), a także liczba obrzękniętych stawów (90%) i podwyższone stężenie CRP (90%). Większość lekarzy wskazało, że mniej niż 40% ich pacjentów znajduje się w remisji oraz, że odsetek chorych, u których wysoka aktywność choroby utrzymuje się pomimo leczenia, wynosi 10–30% (odpowiednio 79% i 75% lekarzy).

Spośród leków niebiologicznych modyfikujących przebieg choroby najczęściej wybierane są metotreksat, azatiopryna i chlorochina. Lekiem najczęściej wykorzystywanym w pierwszej linii jest metotreksat, następnie sulfasalazyna, a w dalszej kolejności cyklosporyna i leflunomid. Stosowanie leczenia skojarzonego zadeklarowało 72% lekarzy w odniesieniu do 10–45% pacjentów, przy czym najczęstsze połączenie leków stanowił metotreksat z sulfasalazyną, cyklosporyną lub leflunomidem.

Do najczęściej stosowanych **leków biologicznych** ankietowani lekarze zaliczyli etanercept (99%), infliksimab (81%), rytuksymab (64%) oraz adalimumab (47%). Jako główne wskazanie do wdrożenia terapii lekiem biologicznym najczęściej lekarzy podało wysoką aktywność choroby (94%), zarówno postać seropozytywną oraz seronegatywną (82%), młody wiek pacjenta (76%), a także brak skuteczności przynajmniej 2 leków syntetycznych (62%). Większość lekarzy (70%) szacuje, że odsetek pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne wynosi mniej niż 5% chorych, przy czym w opinii ponad 30% ankietowanych, liczba chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego jest 2–6 razy większa. Jako przyczynę wstrzymywania się z wdrożeniem leków biologicznych najczęściej wymieniane są: brak dostępności tych leków (79%), ich wysoka cena (67%), przeciwwskazania (46%) oraz czasochłonność procedur (~30%). Wśród cech leku biologicznego, które mogą mieć wpływ na decyzję o rozpoczęciu leczenia wymienione zostały skuteczność (87%) i bezpieczeństwo (83%) potwierdzone w badaniach klinicznych, wygoda stosowania (76%), a także większa dostępność, przystępna cena, ograniczenie wymogów formalnych i uproszczenie procedur NFZ.

Prawie wszyscy lekarze (98%) postrzegają leki biologiczne jako skuteczne, choć z zastrzeżeniem, że jest to nowa grupa leków i do oceny efektywności klinicznej potrzeba jeszcze wielu lat doświadczeń. Ponadto lekarze wskazują na konieczność uwzględnienia działań niepożądanych, zjawiska samoistnej remisji oraz nieznannej etiologii RZS w ocenie skuteczności terapii biologicznej. Zgodnie z opinią 27% ankietowanych remisję kliniczną osiąga 75% pacjentów otrzymujących terapię biologiczną, 40% lekarzy poprawę obserwuje u 50-75% chorych, natomiast wg 29% klinicystów remisję osiąga mniej niż 50% pacjentów stosujących leki biologiczne.

Zgodnie z przyjętymi obecnie standardami postępowania w leczeniu RZS, terapii biologicznej nie należy odstawić nawet po uzyskaniu pełnej remisji choroby. Takie podejście deklarowała jednak tylko część z ankietowanych lekarzy. Pozostali klinicyści w okresie remisji choroby rezygnowali z podawania leków biologicznych, jako przyczynę podając brak refundacji w tej fazie choroby, ograniczenia w dostępie do leków poza szpitalem, obawę przed działaniami niepożądanymi wynikającymi z długofalowego otrzymywania leków, a także wymogi NFZ oraz wysokie koszty długoterminowej terapii.

Podsumowanie wyników badania ankietowego w zakresie stosowania terapii biologicznej w leczeniu w RZS zgodnie z aktualną praktyką kliniczną przedstawia Tabela 24.

Tabela 24.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w aspekcie stosowania terapii biologicznej w leczeniu RZS na podstawie badania ankietowego Tlustochowicz 2008

Zagadnienie	Odpowiedź (% odpowiedzi wskazanych w ankiecie) <sup>a</sup>	
	Częste (>30%)	Niezbyt częste (≤30%)
<b>Leki wykorzystywane w terapii biologicznej</b>	1. Adalimumab (47%) 2. Etanercept (99%) 3. Infliksimab (81%) 4. Rytuksymab (64%)	1. Abatacept (12%) 2. Anakinra (1%)
<b>Wskazania do terapii biologicznej</b>	1. Wysoka aktywność RZS (94%) 2. Seronegatywna lub seropozytywna postać RZS (82%) 3. Młody wiek chorego (76%) 4. Brak skuteczności leczenia ≥ 2 DMARD (62%)	x
<b>Średni czas od rozpoznania RZS do rozpoczęcia terapii biologicznej</b>	1. <5 lat (44%)	1. <3 lata (29%) 2. 5-10 lat (24%) 3. > 1 roku (3%)
<b>Odsetek pacjentów ze wskazaniem do terapii biologicznej</b>	1. 10-20% (32%) 2. 20-30% (36%)	3. <10% (10%) 4. 30-40% (17%) 5. >40% (5%)
<b>Odsetek chorych leczonych terapią biologiczną</b>	1. <5% (70%)	1. 5-10% (16%) 2. 10-15% (7%) 3. 15-20% (4%) 4. >20% (3%)
<b>Odsetek pacjentów z remisją po terapii biologicznej</b>	1. 50-75% (40%)	1. 75% (27%) 2. 25-50% (18%) 3. 10-25% (11%)
<b>Przyczyny wstrzymywania rozpoczęcia terapii biologicznej</b>	1. Brak dostępności leków biologicznych (79%) 2. Wysoka cena leków biologicznych (67%) 3. Przeciwwskazania do stosowania leków biologicznych (46%)	1. Skomplikowane procedury NFZ (28%) 2. Czasochłonność procedur (30%)
<b>Średni czas trwania terapii biologicznej</b>	1. 12 miesięcy (44%)	1. >24 miesiące (25%) 2. 24 miesiące (18%) 3. 6 miesięcy (7%) 4. 3 miesiące (2%)
<b>Cechy leków biologicznych wpływające na częstsze ich stosowanie</b>	1. Skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi (87%) 2. Bezpieczeństwo potwierdzone badaniami klinicznymi (83%) 3. Wygoda stosowania (76%) 4. Większa dostępność, przystępna cena, uproszczenie procedur NFZ, ograniczenie wymogów formalnych i koniecznej dokumentacji medycznej (34%)	x
<b>Istotne cechy leków biologicznych</b>	1. Droga podania (73%) 2. Różnice w cenie (78%)	x

a) ankietowani mogli udzielać więcej niż jednej odpowiedzi, z tego względu nie wszystkie wyniki sumują się do 100%

## 10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, z zawężeniem do technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [88]

Certolizumab należy do grupy biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, których mechanizm działania polega na inhibicji czynnika martwicy nowotworów. Na podstawie analizy aktualnych zaleceń postępowania w leczeniu RZS ustalono, że terapię inhibitorami TNF- $\alpha$  należy rozpocząć po niepowodzeniu syntetycznych DMARD tj. w **I linii leczenia biologicznego**. Po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu należy rozważyć zmianę na inny lek z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  lub włączenie terapii: abataceptem, tocilizumabem lub rytuksuabem w **II linii leczenia biologicznego**.

Wszystkie leki biologiczne są obecnie dopuszczone do obrotu na terenie Polski. W grupie inhibitorów TNF- $\alpha$  aktualnie refundacją objęte są: adalimumab, etanercept oraz infliksimab, które mogą być stosowane w zarówno w I linii (jako terapia inicjująca) lub w II linii leczenia biologicznego, czyli po nieskuteczności co najmniej jednego inhibitora TNF- $\alpha$ . Z pozostałych leków biologicznych ze środków publicznych finansowany jest tylko rytuksymab w linii leczenia biologicznego. Leki biologiczne finansowane są ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego i wydawane pacjentom nieodpłatnie po spełnieniu odpowiednich kryteriów kwalifikacji: w przypadku pierwszej I linii leczenia biologicznego po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD (w tym metotreksatem), w II linii po niepowodzeniu inhibitora TNF- $\alpha$  pierwszego rzutu. Roczne koszty terapii wszystkimi trzema preparatami utrzymują się na zbliżonym poziomie.

Pozostałe leki tj. golimumab, abataceptem oraz tocilizumab nie znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych, co w połączeniu z wysokimi kosztami terapii biologicznej sprawia, że częstość ich stosowania jest niska i ograniczona najpewniej do badań klinicznych. Spośród nich tocilizumab uzyskał pozytywną rekomendację wydaną przez AOTM w sprawie wpisania go na listę refundacyjną w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego. Z tego względu należy się spodziewać, że w przyszłości lek ten będzie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Z kolei w przypadku abataceptu Rada Konsultacyjna AOTM wydała negatywną opinię w sprawie finansowania tego leku u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF- $\alpha$ . Polska agencja HTA nie przeprowadziła do tej pory oceny zasadności refundowania golimumabu w terapii RZS.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że adalimumab, etanercept oraz infliksimab w I linii leczenia biologicznego cechują się udowodnioną skutecznością w zakresie kontrolowania objawów choroby, mierzonych odsetkiem pacjentów uzyskujących 20%, 50% oraz 70% poprawę w skali ACR. Wobec

tego w analizach certolizumab powinien zostać porównany z adalimumabem, etanerceptem oraz infliksimabem.

W II linii leczenia biologicznego badania RCT opublikowane w formie pełnych tekstów dostępne były wyłącznie dla golimumabu, rytuksymubu, abataceptu oraz tocilizumabu. Nie odnaleziono opublikowanych w postaci pełnotekstowej badań dla adalimumaby, etanerceptu, infliksimabu. W przypadku certolizumabu zakończone zostało badanie REALISTIC oceniające efektywność kliniczną certolizumabu w populacji, w której część pacjentów stosowała wcześniej inhibitory TNF- $\alpha$ , jednakże na chwilę obecną wyniki z tego badania dostępne są wyłącznie w formie abstraktów, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej analizy porównawczej certolizumabu z innymi lekami stosowanymi w II linii biologicznego.

Podsumowując, w świetle aktualnych zaleceń postępowania w leczeniu RZS, dostępnych dowodów naukowych, a także statusu refundacyjnego poszczególnych preparatów biologicznych, **certolizumab w I linii leczenia biologicznego w ramach analiz HTA należy porównać z adalimumabem, etanerceptem oraz infliksimabem.**

W **II linii leczenia biologicznego** aktualnym standardem postępowania są rytuksymab oraz refundowane inhibitory TNF- $\alpha$ , a w przyszłości być może również tocilizumab, który uzyskał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej AOTM. Ewentualne porównanie certolizumabu w II linii możliwe będzie dopiero po pojawieniu się pełnotekstowej publikacji wyników badania REALISTIC.

## 11. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 11.1. Populacja

Zgodnie z brzmieniem proponowanego Programu Lekowego dla certolizumabu pegol populację docelową stanowią dorośli pacjenci ( $\geq 18$  r.ż.) z agresywną postacią RZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym:

- przez  $\geq 6$  miesięcy terapii maksymalnymi dawkami MTX (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce 20 – 30 mg/tydzień (o ile nie było przeciwwskazań do jego zastosowania lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego dalsze stosowanie lub zmuszających do zmniejszenia dawki),
- drugim tradycyjnym lekiem modyfikującym (sulfasalazyną, solami złota, leflunomidem, chlorochiną, hydroksychlorochiną, cyklosporyną) w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX przez okres co najmniej 6 miesięcy (o ile nie było przeciwwskazań do ich zastosowania lub działań niepożądanych uniemożliwiających ich stosowanie).

Okres leczenia MTX, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego. Stopień aktywności określono w programie jako DAS 28  $> 5,1$ , którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie dwóch badań lekarskich). [89]

Na podstawie danych z 2010 r. pochodzących z ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS szacunkowa wielkość populacji docelowej może przekraczać 3 tysiące. Ponieważ nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii biologicznej w ramach Programu Lekowego faktycznie o nią wnioskują, wielkość populacji docelowej poddana zostanie wielokierunkowej analizie wrażliwości na etapie analizy wpływu na budżet.

### 11.2. Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi certolizumab pegol, który zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi należy stosować w monoterapii lub terapii skojarzonej z MTX wg następującego schematu:

- dawka początkowa: 400 mg w tygodniach: 0, 2., 4.,
- dawka podtrzymująca 200 mg co 2 tygodnie.

### 11.3. Komparatory

W ramach analiz HTA certolizumab pegol porównany zostanie z pozostałymi lekami z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ , które w Polsce znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych, tj.:

- adalimumabem,
- etanerceptem,
- infliksimabem.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 10

#### 11.4. Punkty końcowe

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą przewlekłą, postępującą, w której dochodzi do stopniowego uszkodzenia stawów i powolnego narastania niepełnosprawności. Celem leczenia modyfikującego przebieg choroby jest spowolnienie procesu chorobowego i opóźnienie powstawania zmian radiologicznych oraz niepełnosprawności. Punkty końcowe uwzględniane w analizie klinicznej powinny zatem oceniać te właśnie obszary.

Leczenie modyfikujące przebieg choroby uznawane jest za skuteczne, jeśli w jego następstwie dochodzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czyli poprawy parametrów klinicznych (liczba tkliwych stawów, liczba obrzękniętych stawów), zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych oraz poprawy w zakresie wskaźników stanu zapalnego (OB, CRP). W badaniach klinicznych najczęściej odpowiedź na leczenie określa się jako uzyskanie poprawy wg kryteriów ACR o 20%, 50% lub 70%, a czasem również jako poprawa w skali DAS lub DAS 28.

Z punktu widzenia pacjenta istotne jest zmniejszenie objawów stanu zapalnego, które najczęściej w badaniach określa się jako liczba tkliwych stawów (TJC) i liczba obrzękniętych stawów (SJC) lub w postaci skal określających nasilenie dolegliwości (VAS, PGA).

Ocena stopnia niepełnosprawności i ewentualne jej zmniejszenie w trakcie terapii w badaniach klinicznych oceniane jest za pomocą skali HAQ-DI. Z kolei wpływ terapii na poprawę jakości życia ocenia się w odpowiednich skalach (np. SF-36).

Wszystkie powyższe punkty końcowe należy uznać za istotne klinicznie (istotne z punktu widzenia pacjenta), gdyż oceniają stopień niepełnosprawności i/lub nasilenie dolegliwości, czyli obszary wpływające bezpośrednio na jakość życia pacjentów, a pośrednio na jego długość.

Progresja choroby odzwierciedla się także w zmianach radiologicznych, które w świetle zasad EBM należy uznać za zastępcze punkty końcowe (surogaty). Jednakże zmiany radiologiczne odzwierciedlają postęp i nasilenie procesu chorobowego, a ponadto są czynnikiem prognostycznym rozwoju niepełnosprawności. W związku z powyższym w analizie klinicznej należy również uwzględnić wyniki dotyczące zmian radiologicznych określone za pomocą odpowiednich skal (np. skala Sharpa, skala Larsena-Dale'a).

W analizach HTA istotne będzie również uwzględnienie punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa, do których należą działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane,



wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgony, a także specyficzne działania niepożądane jak infekcje i nowotwory.

Podsumowując powyższe rozważania ocena skuteczności terapii certolizumabem pegol będzie przeprowadzona w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie ACR 20, ACR 50, ACR 70,
- odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg DAS lub DAS 28,
- średniej liczby tkliwych stawów / obrzękniętych stawów (TJC / SJC),
- jakości życia (np. skala SF-36),
- stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI),
- ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta (PGA),
- nasilenia zmian radiologicznych (np. skala Sharpa).

Ocena profilu bezpieczeństwa certolizumabu pegol będzie przeprowadzona w odniesieniu do:

- zgonów
- działań niepożądanych ogółem,
- ciężkich działań niepożądanych,
- wycofania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- infekcji,
- ciężkich infekcji,
- nowotworów.

## 12. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

### 12.1.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi (adalimumabem, etanerceptem, infliksimabem) w leczeniu agresywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność co najmniej dwóch tradycyjnych DMARD (w tym MTX) zgodnie z brzmieniem Programu Lekowego. Szczegółowy zakres analizy zgodnie ze schematem PICO przedstawiono w Tabeli 25.

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Oceny Technologii Medycznej.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że najprawdopodobniej nie uda się odnaleźć badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z pozostałymi aktywnymi komparatorami. W związku z tym w analizie skuteczności poszczególne leki zostaną porównane najpierw względem placebo w oparciu o randomizowane badania kontrolowane. Następnie przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie certolizumabu pegol z aktywnymi komparatorami przez wspólną referencję (placebo) metodą Büchera. Dodatkowo wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, że dowody na skuteczność poszczególnych leków w populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym są silnie ograniczone. W badaniach dla certolizumabu pegol średnia liczba tradycyjnych DMARD stosowanych przed włączeniem do badania wynosiła 1,3. Również w przypadku pozostałych leków większość kryteriów kwalifikacji narzucała konieczność wcześniejszej terapii przynajmniej jednym tradycyjnym DMARD. Wydaje się zatem, że w celu możliwości przeprowadzenia wnioskowania o względnej efektywności klinicznej certolizumabu pegol oraz pozostałych TNF- $\alpha$  wyłonionych jako komparatory, konieczne będzie uwzględnianie w analizie klinicznej badań obejmujących szerszą populację tj. pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednym tradycyjnym DMARD, bez względu na rodzaj wcześniej stosowanego preparatu.

Dodatkowo w ramach szczegółowej oceny bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dane dotyczące certolizumabu pegol publikowane na stronach internetowych EMA i FDA, a także publikacje wtórne ukierunkowane na ocenę ryzyka występowania działań niepożądanych.

Szczegółowy zakres analizy klinicznej określony zostanie w protokole przeglądu systematycznego.

### 12.1.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna, podobnie jak kliniczna, zostanie przeprowadzona zgodnie ze schematem PICO (Rozdz. 11). Efekty kliniczne poszczególnych terapii pochodzące z badań randomizowanych o krótkim okresie obserwacji, za pomocą modelu ekonomicznego zostaną ekstrapolowane na wyniki wyrażone w QALY i LYG. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostaną określone na podstawie dostępnej literatury. Dane kosztowe zostaną zidentyfikowane na podstawie badania ankietowego wśród specjalistów stosujących terapię reumatoidalnego zapalenia stawów (opinia ekspertów), a także na podstawie danych z katalogu NFZ oraz innych źródeł. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności terapii certolizumabem pegol w zależności od przyjętego progu opłacalności. W przypadku nie wykazania różnic pomiędzy poszczególnymi lekami w analizie klinicznej, zostanie opracowana analiza minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie różnica kosztów leczenia poszczególnymi lekami. Koszty i korzyści zdrowotne będą poddane dyskontowaniu zgodnie z wymogami wytycznych AOTM.

Horyzont czasowy analizy będzie obejmował okres do zgonu pacjenta. Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ).

### 12.1.3. Analiza wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych certolizumabu pegol w leczeniu RZS u dorosłych. Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza wpływu na budżet płatnika zostanie przeprowadzona metodą populacyjną. Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględnione zostaną dane epidemiologiczne oraz dane o liczbie chorych z RZS leczonych antagonistami TNF- $\alpha$  w Polsce w ostatnich latach.

Obliczenia zostaną przeprowadzone przy założeniu, że certolizumab pegol zostanie dopisany do aktualnie obowiązującego programu terapeutycznego, a kryteria kwalifikacji będą takie same jak dla pozostałych inhibitorów TNF- $\alpha$ . Rozważone będą różne scenariusze refundacyjne w zależności od przyjętych założeń co do zasad finansowania antagonistów TNF w Polsce. Na obecnym etapie nie można przewidzieć, który scenariusz okaże się bardziej realny do uzyskania – będzie to uzależnione od wyników analizy klinicznej i ekonomicznej.



W ramach analizy przedstawione zostaną wydatki ponoszone aktualnie na wszystkie metody leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych (scenariusz aktualny) oraz prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu certolizumabu pegol.

**Tabela 25.**  
**Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych**

Obszar analizy		Szczegóły
<b>Populacja</b>		Dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym po niepowodzeniu $\geq 2$ tradycyjnymi DMARD, w tym MTX (zgodnie z brzmieniem Programu Lekowego)
<b>Interwencja</b>		Certolizumab pegol stosowy w I linii leczenia biologicznego w schemacie zgodnym z ChPL
<b>Komparatory</b>		Inhibitory TNF- $\alpha$ stosowane w I linii leczenia biologicznego, w schematach zgodnych z ChPL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab,</li> <li>• infliksimab</li> <li>• etanercept</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Analiza skuteczności</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie ACR20, ACR50, ACR70,</li> <li>• odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg DAS lub DAS28,</li> <li>• średnia liczba tkliwych stawów / obrzękniętych stawów (TJC / SJC),</li> <li>• jakość życia (np. skala SF-36),</li> <li>• stopień niepełnosprawności (HAQ-DI),</li> <li>• ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta (PGA),</li> <li>• nasilenie zmian radiologicznych (np. skala Sharpa)</li> </ul>
	<b>Analiza bezpieczeństwa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony</li> <li>• działania niepożądane ogółem</li> <li>• ciężkie działania niepożądane</li> <li>• wycofanie z powodu wystąpienia działań niepożądanych</li> <li>• infekcje</li> <li>• ciężkie infekcje</li> <li>• nowotwory.</li> </ul>
	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY, LYG w przypadku analizy kosztów-użyteczności</li> <li>• koszty wyrażone w polskich złotych</li> </ul>
<b>Horyzont czasowy</b>	<b>Analiza kliniczna</b>	Zgodna z okresem obserwacji w badaniach klinicznych
	<b>Analiza ekonomiczna</b>	Do zgonu pacjenta
	<b>Analiza wpływu na budżet</b>	3 lata

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. [Quality of life in systemic lupus erythematosus patients, with a particular description of methodology]. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*. 2007; 61:472–477.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2006; 36(3):182–188.
3. Alamanos, Voulgari, Drosos. Rheumatoid Arthritis in Southern Europe: Epidemiological, Clinical, Radiological and Genetic Considerations. *Current Rheumatology Reviews*. 2005; (1):33–36.
4. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation --- United States, 2007-2009. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; 59(39):1261–1265.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel) adalimumabu (Humira), infliksimabu (Remicade) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”.
6. Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej RZS. Dane na dzień 25.11.2011. <http://trainingrzs.dev.activeweb.pl/>.
7. Filipowicz-Sosnowska, Zimmermann-Gorsk, Musiał. Choroby układowe tkanki łącznej *Choroby wewnętrzne pod redakcją A. Szczeklika*. Kraków 2005.
8. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(42):iii–iv, xi–xiii, 1–229.
9. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health. Rheumatoid Arthritis. [http://www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Rheumatic\\_Disease/rheumatoid\\_arthritis\\_hoh.pdf](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Rheumatic_Disease/rheumatoid_arthritis_hoh.pdf).
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62(9):2569–2581.
11. Grodzka D. Reumatoidalne zapalenie stawów. Biuletyn Bydgoskiej Izby Lekarskiej Primum non nocere 5/2005 [http://www.bil.org.pl/primum\\_non\\_nocere/2005/200505/s11.pdf](http://www.bil.org.pl/primum_non_nocere/2005/200505/s11.pdf).
12. American College of Rheumatology 1987. Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Rheumatoid Arthritis. <http://www.rheumatology.org/publications/classification/ra/ra.asp>.
13. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Poradnik medyczny*. 2009;
14. Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A. Aktywność choroby a niepełnosprawność u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2005; 43(3):129–137.
15. Rupiński R, Lewandowski Z, Zielińska A, et al. Wpływ chorób współistniejących na rozwój niepełnosprawności w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*. 2007; 45(6):338–345.
16. Classification Criteria (1992) Global Functional Status in Rheumatoid Arthritis. [http://www.rheumatology.org/publications/classification/ra/1992\\_criteria\\_global\\_functional\\_status\\_ra.asp?a ud=mem](http://www.rheumatology.org/publications/classification/ra/1992_criteria_global_functional_status_ra.asp?a ud=mem).
17. Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie*. 2006; 45(2):52–56.
18. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(9):817–827.
19. Solymossy C, Dixey J, Utley M, et al. Larsen scoring of digitized X-ray images. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999; 38(11):1127–1129.
20. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):797–804.
21. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1995; 38(6):727–735.
22. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7(5):R949–958.

23. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2007; 74(6):627–637.
24. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; (46):328–346.
25. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(6):762–784.
26. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. 2008 r. [http://www.rzs.pl/userfiles/pdf/standardy\\_leczenia.pdf](http://www.rzs.pl/userfiles/pdf/standardy_leczenia.pdf) (25.11.2011).
27. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;
28. Wytyczne postępowania w RZS. NICE 2009 r. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12131/43326/43326.pdf> (5.12.2011).
29. Wytyczne NICE dla abataceptu (Orencia). 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13562/56020/56020.pdf> (1.12.2011).
30. Wytyczne NICE dla adalimumabu, etanerceptu oraz infliksimabu. 2010 r. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11867/37914/37914.pdf> (5.12.2011).
31. Wytyczne NICE dla certolizumabu (Cimzia). 2010 r. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12808/47544/47544.pdf> (1.12.2011).
32. Wytyczne NICE dla Simponi (Golimumab). 2010 r. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13490/54929/54929.pdf> (29.11.2011).
33. Wytyczne NICE dla tocilizumabu (RoActemra). 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13100/50391/50391.pdf> (1.12.2011).
34. Wytyczne NICE. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13108/50413/50413.pdf> (1.12.2011).
35. Wytyczne SIGN. Management of early rheumatoid arthritis. 2011 r. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf> (5.12.2011).
36. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology*. 2010; 49(6):1197–1199.
37. Center for drug evaluation and research. Labeling (Certolizumab pegol). [http://www.pdfdownload.org/pdf2html/view\\_online.php?url=http%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\\_docs%2Fnda%2F2008%2F125160s000\\_Lbl.pdf](http://www.pdfdownload.org/pdf2html/view_online.php?url=http%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2008%2F125160s000_Lbl.pdf) (2.12.2011).
38. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *International Journal of Nanomedicine*. 2007; 2(1):3–7.
39. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego-Certolizumab pegol (Cimzia). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human\\_med\\_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (5.12.2011).
40. European Medicines Agency. Cimzia. Certolizumab pegol. Nr ref. dokumentu.: EMEA/669592/2009 EMEA/H/C/1037.
41. FDA approved drug products (Certolizumab pegol). [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#aphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist) (2.12.2011).
42. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Adalimumab (Humira). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human\\_med\\_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
43. Research C for DE and. Therapeutic Biologic Applications (BLA) - Adalimumab Product Approval Information - Licensing Action 12/31/02. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080610.htm> (2.12.2011).
44. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawow (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawow (MIZS) o przebiegu agresywnym Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
45. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Golimumab (Simponi). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human\\_med\\_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (3.12.2011).
46. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego-Etanercept (Enbrel).

47. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Infliksimab (Remicade). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human\\_med\\_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (3.12.2011).
48. European Medicine Agency. Charakterystyka produktu leczniczego-Abatacept (ORENCIA). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human\\_med\\_000958.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human_med_000958.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (3.12.2011).
49. FDA approved drug products (Abatacept). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails> (3.12.2011).
50. European Medicine Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Rytuksymab (MabThera). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human\\_med\\_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (3.12.2011).
51. Food and Drug Administration. Labeling (Rytuksymab). [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory) (3.12.2011).
52. Komunikat URPLW MiPB dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera (rytuksymab). <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/ddl-mabthera-wersja-0-0-5aug2011-clean-2popr-podpis-pdf> (3.12.2011).
53. FDA approved drug products (Rituximab). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails> (3.12.2011).
54. European Medicine Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Tocilizumab (RoActemra). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human\\_med\\_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (3.12.2011).
55. Komunikat URPLW MiPB dotyczący związku między stosowaniem produktu ROACTERMA (tocilizumab) i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. [http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/wazna-informacja-dotyczaca-zwiazku-miedzy-stosowaniem-produktu-roactemra\(r\)-tocilizumab-i-wystapieniem-reakcji-anafilaktycznej](http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/wazna-informacja-dotyczaca-zwiazku-miedzy-stosowaniem-produktu-roactemra(r)-tocilizumab-i-wystapieniem-reakcji-anafilaktycznej).
56. Press Announcements - FDA Approves New Drug for Rheumatoid Arthritis. WebContent, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm197108.htm> (3.12.2011).
57. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; (2):CD007649.
58. Weinblatt M M, Fleischmann R, Vollenhoven R. Certolizumab pegol as monotherapy or with concomitant DMARDs in patients with active rheumatoid arthritis (RA) with or without prior TNF inhibitor use: analyses of the REALISTIC 12-week Phase IIIb randomised controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:414.
59. Weinblatt M. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in a Broad Population of Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Week 28 Results From a Phase IIIb Randomized Controlled Study. *Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in a Broad Population of Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Week 28 Results From a Phase IIIb Randomized Controlled Study*. ACR Annual Conference; 2011.
60. Weinblatt M. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a clinically representative population of patients with active rheumatoid arthritis (RA): results of the REALISTIC Phase IIIb randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(Suppl. 10):752–753.
61. Pope J, Fleischmann R, Dougados M. Rapid reductions in fatigue and sleep problems and correlation with improvements in patient-reported outcomes in patients with active RA treated with certolizumab pegol in the realistic 12-week phase IIIb randomised controlled study 13. *Value Health*. 2011; 14(7):A313.
62. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(4):339–353.
63. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2011; 15(14):1–278.
64. Singh JA, Noorbalooshi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. 2010;
65. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(1):10–20.
66. 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 multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(11):1516–1523.
67. Rekomendacje NHS Scotland. Cimzia. Listopad 2010 r. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/certolizumab\\_pegol\\_Cimzia\\_Resubmission.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/certolizumab_pegol_Cimzia_Resubmission.pdf) (24.11.2011).

68. Rekomendacje PBAC. Adalimumab (Humira), Certolizumab pegol (Cimzia), Etanercept (Enbrel), Golimumab (Simponi), Infliximab (Remicade), Rituximab (Mabthera), Tocilizumab (Actemra) w leczeniu RZS 2011 r. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-03/March-2011-PBAC-Outcomes-Positive-recommendations.pdf> (5.12.2011).
69. Rekomendacje CADTH. Certolizumab pegol (Cimzia) w leczeniu RZS 2010 r. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Cimzia\\_May-28-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Cimzia_May-28-2010.pdf) (5.12.2011).
70. Rekomendacje AOTM w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu. Październik 2008. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_52\\_15\\_2008\\_etanercept\\_Enbrel\\_adalimumab\\_Humira\\_infliksimab\\_Remicade.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_52_15_2008_etanercept_Enbrel_adalimumab_Humira_infliksimab_Remicade.pdf) (15.8.2011).
71. Rekomendacje NHS Scotland. Adalimumab (Humira) w leczeniu RZS. 2003 r. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Adalimumab\\_Humira\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Adalimumab_Humira_.pdf) (23.8.2011).
72. Rekomendacje CADTH. Adalimumab (Humira) w leczeniu RZS. 2010 r. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Humira\(adalimumab\)Feb11-05.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira(adalimumab)Feb11-05.pdf) (5.12.2011).
73. Rekomendacje NHS Scotland. Etanercept (Enbrel) w leczeniu RZS. 2006 r. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept\\_Enbrel\\_RA\\_305\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept_Enbrel_RA_305_06.pdf) (23.8.2011).
74. Rekomendacje NHS. Golimumab (Simponi) w leczeniu RZS. 2011 r. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD\\_golimumab\\_Simponi\\_FINAL\\_October\\_2011\\_amended\\_011111\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_golimumab_Simponi_FINAL_October_2011_amended_011111_for_website.pdf) (5.12.2011).
75. Rekomendacje CADTH. Golimumab (Simponi) w leczeniu RZS 2010 r. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Simponi-RA\\_March-17-2010\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-RA_March-17-2010_e.pdf) (5.12.2011).
76. Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie finansowania tocilizumabu. Luty 2010 r. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R9-2010-RoActerma/R\\_9\\_2010\\_RoActemra\\_SRK\\_13\\_4\\_2010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActerma/R_9_2010_RoActemra_SRK_13_4_2010.pdf) (1.12.2011).
77. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania tocilizumabu (RoActemra). Grudzień 2009 r. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tocilizumab\\_RoActemra\\_FINAL\\_December\\_2009\\_amended\\_11\\_02.10\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tocilizumab_RoActemra_FINAL_December_2009_amended_11_02.10_for_website.pdf) (1.12.2011).
78. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania tocilizumabu (Actemra). Październik 2010 r. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Actemra-Nov-19-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Actemra-Nov-19-2010.pdf) (1.12.2011).
79. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania rytuksymabu (MabThera). Październik 2006 r. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rituximab\\_solution\\_323\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rituximab_solution_323_06.pdf) (1.12.2011).
80. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania rytuksymabu (Rituxan). Styczeń 2007 r. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Rituxan\\_Feb14-2007.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Rituxan_Feb14-2007.pdf) (1.12.2011).
81. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania abataceptu. Wrzesień 2008 r. [http://aotm.gov.pl/pliki/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_31\\_09\\_2008\\_abataceptu\\_Orencia.pdf](http://aotm.gov.pl/pliki/rada/uchwala_rk_aotm_31_09_2008_abataceptu_Orencia.pdf) (1.12.2011).
82. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania abataceptu (Orencia). Sierpień 2007 r. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/abatacept\\_250mg\\_powder\\_for\\_concentrate\\_for\\_solution\\_\\_Orencia\\_FINAL\\_August\\_2007\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/abatacept_250mg_powder_for_concentrate_for_solution__Orencia_FINAL_August_2007_for_website.pdf) (1.12.2011).
83. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania abataceptu (Orencia) 125 mg/ml. Listopad 2007 r. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6CE18D90C450630BCA2578F0000889B2/\\$File/July%20Positive%20Recommendations.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6CE18D90C450630BCA2578F0000889B2/$File/July%20Positive%20Recommendations.pdf) (1.12.2011).
84. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania abataceptu (Orencia) 250 mg. Czerwiec 2011 r. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A008C4F78F359BF2CA2573A800032DBF/\\$File/11-07%20PBAC%20positive%20decisions%20for%20website.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A008C4F78F359BF2CA2573A800032DBF/$File/11-07%20PBAC%20positive%20decisions%20for%20website.pdf) (1.12.2011).
85. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania abataceptu (Orencia). Maj 2010 r. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Orencia-Resubmission\\_June-17-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-Resubmission_June-17-2010.pdf) (1.12.2011).
86. Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych Załącznik nr 1h do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
87. Tlustochowicz, W, Filipowicz-Sosnowska A, Kucharz EJ, et al. Postępowanie z chorym na reumatoidalne zapalenie stawów w codziennej praktyce specjalisty reumatologa – wyniki ogólnopolskiego badania ankietowego. *Reumatologia*. 2008; 46(6):330–339.
88. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (3.12.2011).
89. Program Lekowy: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol. Materiały otrzymane od Zamawiającego.



## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Kryteria klasyfikacji RZS wg ACR <sup>a</sup> [7, 12] .....	14
Tabela 2.	Nowe kryteria klasyfikacji RZS wg ACR/EULAR z 2010 r. [10] .....	15
Tabela 3.	Radiologiczne kryteria zmian w stawach wg Steinbrockera [17] .....	18
Tabela 4.	Skale wykorzystywane w ocenie stanu klinicznego pacjenta z RZS .....	20
Tabela 5.	Skale oceny wydolności czynnościowej .....	22
Tabela 6.	Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie w oparciu o zmianę wartości DAS28 (EULAR Response Criteria) [17] .....	23
Tabela 7.	Skale oceny odpowiedzi na leczenie .....	25
Tabela 8.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej.....	43
Tabela 9.	Słowa kluczowe użyte w strategii .....	44
Tabela 10.	Zestawienie opracowań wtórnych zakwalifikowanych do wstępnej analizy klinicznej .....	45
Tabela 11.	Badania dla certolizumabu pegol znajdujące się w toku lub zakończone, ale nieopublikowane w postaci pełnych tekstów .....	46
Tabela 12.	Skuteczność CZP (200 mg) vs PLC w I linii leczenia biologicznego (Ruiz 2011) .....	47
Tabela 13.	Wstępne wyniki z badania REALISTIC opracowane na podstawie doniesień konferencyjnych .....	49
Tabela 14.	Skuteczność ADA vs PLC (z uwzględnieniem wszystkich schematów dawkowania) w I linii leczenia biologicznego (Weins 2010).....	50
Tabela 15.	Skuteczność ETA vs PLC (z uwzględnieniem dawek 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu) w I linii leczenia biologicznego (Weins 2010) .....	51
Tabela 16.	Skuteczność GMB vs PLC w I oraz II linii leczenia biologicznego (Singh 2010) .....	53
Tabela 17.	Skuteczność INF vs PLC (z uwzględnieniem dawkowania 3 mg na kg masy ciała) w I linii leczenia biologicznego (Weins 2010).....	54
Tabela 18.	Skuteczność ABT vs PLC w II linii leczenia biologicznego oceniana w badaniu ATTAIN (Malottki 2011) .....	55
Tabela 19.	Skuteczność RTX vs PLC w II linii leczenia biologicznego oceniana w badaniu REFLEX (Malottki 2011) .....	56
Tabela 20.	Skuteczność dla porównania TCB vs PLC w II linii leczenia biologicznego oceniana w badaniu RADIATE (Emery 2009) .....	57
Tabela 21.	Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu RZS u dorosłych pacjentów .....	60
Tabela 22.	Status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych leków biologicznych w Polsce .....	61
Tabela 23.	Koszty rocznej terapii reumatoidalnego zapalenia stawów w Polsce .....	65
Tabela 24.	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w aspekcie stosowania terapii biologicznej w leczeniu RZS na podstawie badania ankietowego Tłustołowicz 2008.....	68
Tabela 25.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	76