



IGNORANTIA NOCET

Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych
na reumatoidalne zapalenie stawów
o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło
niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami
modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi
(w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 5.01.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; ⊗ Opis kierunków analiz; ⊗ Opis niezaspokojonych potrzeb chorych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	21
3. Problem zdrowotny – reumatoidalne zapalenie stawów.....	22
3.1. Populacja docelowa	22
3.2. Definicja i klasyfikacja	24
3.3. Etiologia i patogenezę	24
3.4. Rozpoznanie	25
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	27
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	27
3.5.2. Rokowanie i powikłania	31
3.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	32
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	35
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	41
3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych z RZS.....	41
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	55
4. Interwencja – adalimumab	57
4.1. Zarejestrowane wskazania	57

4.2. Działanie leku.....	58
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	59
4.4. Przeciwwskazania.....	60
4.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	61
4.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	69
4.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	70
4.8. Monitorowanie stosowania technologii	71
4.9. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	71
4.10. Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym	72
4.11. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RZS	73
4.11.1.Rekomendacje zagraniczne	73
4.11.2.Rekomendacje AOTMiT	78
5. Komparatory	95
5.1. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	95
5.2. Opis komparatorów	102
6. Niezaspokojone potrzeby chorych.....	105
7. Efekty zdrowotne.....	107
8. Rodzaj i jakość dowodów	110
9. Kierunki analiz	111
9.1. Analiza kliniczna.....	111

9.2. Analiza ekonomiczna	115
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	116
10. Załączniki	118
10.1. Projekt zmian w zapisach Programu lekowego	118
10.2. Aktualnie obowiązujący Program lekowy	126
10.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	134
11. Spis tabel	135
12. Bibliografia.....	137

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABA	abatacept
ACPA	ang. <i>anti-citrullinated protein antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR70	ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BAR	baricytynib
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSR/BHPR	ang. <i>British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – kliniczny wskaźnik aktywności choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CTP	certolizumab pegol

Skrót	Rozwinięcie
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska ds. Agencja Leków
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GSR	ang. <i>German Society of Rheumatology</i> – Niemieckie Towarzystwo Reumatologiczne
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
IL	interleukina (IL-1, IL-2, IL-6)
INF	infliksymab
JAK	ang. <i>Janus kinase</i> – kinaza janusowa
LEF	leflunomid
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MJS	ang. <i>morning joint stiffness</i> – wskaźnik porannej sztywności stawów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OB	odczyn Biernackiego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RADA1	ang. <i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity</i> – wskaźnik aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów
RAI	ang. <i>Ritchie Articular Index</i> – współczynnik stawowy Ritchiego
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RTG	rentgenografia
RTX	ang. <i>rituximab</i> – rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SF-36	ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SFR	fr. <i>Société Française de Rhumatologie</i> – Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SSZ	sulfasalazyna
TCZ	tocilizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
tsDMARDs	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Skrót	Rozwinięcie
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla produktu leczniczego Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz HTA (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono:

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

W następstwie tego, zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
-

- ⊗ oceniana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów definiowane jest, jako układowa autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się symetrycznym destrukcyjnym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, pomimo stosowanej farmakoterapii, ma charakter przewlekły z częstymi nawrotami, prowadzącymi do postępującego zniszczenia chrząstki stawowej i tkanek okołostawowych, deformacji stawów oraz do niepełnosprawności i przedwczesnego zgonu chorego.

Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest do końca poznana. Przyjmuje się, że znaczącą rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego odgrywają predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, zakażenia wirusowe lub bakteryjne, reaktywne formy tlenu, czy też zaburzenia immunologiczne.

Obecnie rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na klinicznych, immunologicznych i radiologicznych kryteriach klasyfikacyjnych, opracowanych wspólnie przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne oraz Europejską Ligę Antyreumatyczną, opublikowanych w 2010 roku. Częstym objawem choroby jest występowanie sztywności porannej, której stopień nasilenia i czas trwania jest proporcjonalny do stadium zaawansowania choroby. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi również do zmian pozastawowych, obejmujących m. in. zanik mięśni, zapalenie ścięgien, powstawanie guzków reumatoidalnych oraz zmian w narządach wewnętrznych, a do najczęstszych powikłań układowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów należą m. in. zapalenie naczyń, amyloidoza reaktywna i włóknienie płuc.

Zarówno przebieg RZS, jak i odpowiedź na leczenie są indywidualnie zróżnicowane u poszczególnych chorych. U osób, które terapię rozpoczęły z opóźnieniem, obserwuje się istotnie szybszy postęp niepełnosprawności na przestrzeni 20 lat. Chorzy na RZS żyją przeciętnie 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, których przyczyną jest RZS.

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi do upośledzenia funkcji narządu ruchu, co w konsekwencji prowadzi do pogorszenia jakości życia chorych i wystąpienia trwałej niepełnosprawności. W związku z powyższym, wszystkie zalecenia dotyczące postępowania u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zwracają szczególną uwagę na stałe monitorowanie aktywności tej choroby.

Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego*, produkt leczniczy Humira® (adalimumab) u dorosłych chorych jest wskazany m.in. w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.

Obecnie adalimumab finansowany jest w Polsce w leczeniu RZS w ramach *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. Zgodnie z aktualnymi zapisami wskazanego programu lekowego do terapii kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® (adalimumab) obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji chorych i włączenia do *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* także chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Należy podkreślić, iż populacja rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje **jedynie chorych uprzednio nieleczonych** inhibitorami TNF¹ alfa, tocilizumabem i rytuksymabem. Obowiązujący obecnie Program lekowy *leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* dopuszcza bowiem ponowne leczenie substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby u chorych z nawrotem aktywnej choroby.

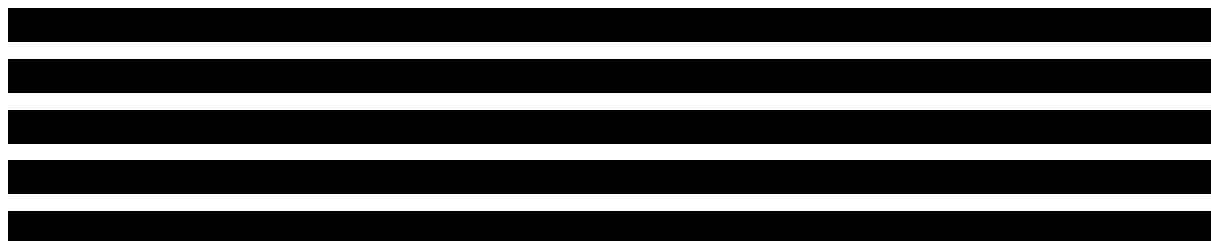
We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach rozszerzenia obecnie obowiązującego programu lekowego.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w zależności od populacji waha się od 0,5% do 1,5%. Przyjmuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób.

W ramach analizowanej populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie mogła być stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, można wyróżnić 2 podgrupy:

- chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (w tym metotreksatu), których zdiagnozowano w ubiegłych latach (obecnie stosują oni csDMARDs);
- chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (w tym metotreksatu), którzy zostaną zdiagnozowani w kolejnych latach.



¹ ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu chorych z RZS stosuje się farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencje chirurgiczne. Podstawą leczenia RZS są leki modyfikujące przebieg choroby, które łagodzą objawy zapalenia oraz zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie. Wybór leku zależy od aktywności i czasu trwania choroby, czynników rokowniczych oraz przeciwwskazań, działań niepożądanych, wymogów co do monitorowania leczenia i dostępności leków.

W pierwszej linii stosowane są konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, związki złota, cyklosporyna, azatiopryna, D-penicylamina, a w przypadku niewystarczającej skuteczności lub nieakceptowalnych działań niepożądanych – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby np. adalimumab, infliksymab etanercept, rytuksymab, tocilizumab.

Dodatkowo u chorych wspomagająco stosuje się glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwbólowe.

Aktualnie w Polsce leczenie chorych na RZS po niepowodzeniu terapii csDMARDs odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Zgodnie z zapisami tego programu lekowego obecnie w Polsce produkt leczniczy Humira® (adalimumab) może być zastosowany w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (uprzednio nieleczonych terapią biologiczną) wyłącznie w przypadku dużej aktywności choroby, udokumentowanej w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy.

² ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Zatem chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), najprawdopodobniej kontynuują stosowanie csDMARDs – u chorych podaje się inny lek z grupy csDMARDs lub dodaje do kolejny lek z tej grupy w ramach terapii skojarzonej.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Humira® (adalimumab). Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z czynnikiem martwicy nowotworów oraz neutralizacji biologicznej czynności tego czynnika. Produkt leczniczy Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* adalimumab podawany jest w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.

Komparatory

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych u chorych na RZS ścieżka terapeutyczna zależna jest m.in. od obecności tzw. czynników złego rokowania, które według wytycznych EULAR³ 2016 obejmują m.in.: umiarkowaną/ciężką aktywność choroby (pomimo leczenia csDMARDs), wysoki poziom markerów zapalnych, wysoki poziom autooprzeciwciał, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków csDMARDs.

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym lekiem csDMARDs, u chorych z brakiem czynników złego rokowania, przez większość organizacji zalecane jest podanie innego lub

³ ang. *The European League against Rheumatism* – Europejska Liga Antyreumatyczna

dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy. W sytuacji stwierdzenia występowania czynników złego rokowania, po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs wytyczne zalecają włączenie do terapii leków biologicznych.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696), w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs, ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby) wydawane są w Polsce aktualnie bezpłatnie w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Leczenie bDMARDs w ramach ww. programu dotyczy wyłącznie chorych uprzednio leczonych co najmniej 2 lekami z grupy csDMARDs, o dużej aktywności RZS, którzy muszą spełniać dodatkowo odpowiednie warunki kwalifikacji. Zatem leki finansowane w Polsce w ramach wskazanego programu lekowego nie stanowią komparatora dla ADA w analizowanej populacji chorych.

W ramach wnioskowanego wskazania (niepowodzenie ≥ 2 leków csDMARDs oraz umiarkowana aktywność choroby) u chorych kontynuuje się stosowanie csDMARDs tj. podaje się inny lek z grupy csDMARDs lub dodaje kolejny lek z tej grupy w ramach terapii skojarzonej. Wspomagająco u chorych mogą być zastosowane m.in. glikokortykosteroidy.

Obecnie z grupy csDMARDs we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów finansowane są w Polsce metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, cyklosporyna, azatiopryna. Cyklosporyna i azatiopryna są finansowane w leczeniu ciężkiego RZS, dlatego też uznano, iż nie stanowią one komparatora dla ADA w analizowanej populacji chorych.

W związku z powyższymi komparatorami dla adalimumabu (stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem a w przypadku występowania przeciwwskazań w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem) w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę

kliniczną i finansowanymi w Polsce, powinny być klasyczne (niebiologiczne) leki modyfikujące przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina. Biorąc pod uwagę, iż populacja docelowa dotyczy chorych po niepowodzeniu terapii metotreksatem, zdecydowano, iż **komparatorem dla analizowanej populacji chorych jest metotreksat stosowany w skojarzeniu z innym lekiem z grupy csDMARDs oraz sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innym lekiem z grupy csDMARDs.**

Niezaspokojone potrzeby chorych

Przewlekły proces zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzi do resorpcji kości, degradacji chrząstki i destrukcji stawów. Następstwem tych zmian jest postępujące upośledzenie wydolności funkcjonalnej, wzrost absencji chorobowej i niepełnosprawność. Przewlekły stan zapalny związany z RZS oraz objawy kliniczne tej choroby w znacznym stopniu oddziałują na jakość życia chorych. Wczesne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów i szybkie włączenie do odpowiedniej farmakoterapii pozwala zapobiec uszkodzeniu stawów i niepełnosprawności.

Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje całkowitej redukcji procesu zapalnego. Nowoczesna terapia RZS, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy nowotworów jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia RZS. Adalimumab, substancja czynna produktu leczniczego Humira® wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Obecnie chorzy niestosujący uprzednio terapii biologicznej, u których występuje umiarkowana aktywność choroby nie mogą otrzymać w Polsce terapii inhibitorem TNF (w tym adalimumabem). Mogą jedynie kontynuować stosowanie csDMARDs.

Wyniki badania *ERAN 2011* wskazują, iż prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej lub niskiej aktywności choroby w czasie 2 lub 3 lat leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niskie jeśli po roku leczenia tradycyjnymi csDMARDs u chorych nie odnotowano co najmniej niskiej aktywności choroby.

Według danych przedstawionych w publikacji *Deighton 2010*, już w 2009 roku zaktualizowano wytyczne BHR/BHPR⁴ wskazując, iż terapia biologiczna powinna być stosowana u dorosłych chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. W publikacji podkreślono, że analiza międzynarodowych baz danych wskazuje, iż niższy wskaźnik aktywności choroby w chwili rozpoczęcia terapii pozwala zwiększyć szansę na osiągnięciu remisji, a leki biologiczne są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu chorych z umiarkowaną aktywnością RZS jak w przypadku chorych z ciężkim stopniem nasilenia RZS.

Efekty zdrowotne

W ramach analizy klinicznej dla adalimumabu w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź na leczenie (w tym remisja choroby i niska aktywność choroby);
- ⊗ ogólny stan zdrowia chorego (np. kwestionariusz HAQ⁵);
- ⊗ progresja radiologiczna choroby;
- ⊗ nasilenie bólu;
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na jakość życia chorego) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo

⁴ ang. *British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii

⁵ ang. *Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny zdrowia

ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka). Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

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

Kierunki analiz

Analiza kliniczna będzie zawierała szczegółowe opisy metodyki przeglądu systematycznego, procesu selekcji publikacji oraz opis publikacji włączonych do analizy. W ramach analizy przedstawione zostaną wyniki dla porównania terapii adalimumabem względem wybranych komparatorów.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® w przedstawionym wskazaniu.

Wnioski

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi do upośledzenia funkcji narządu ruchu, co w konsekwencji prowadzi do pogorszenia jakości życia chorych i wystąpienia trwałej niepełnosprawności. Przewlekły proces zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzi do resorpcji kości, degradacji chrząstki i destrukcji stawów. Następstwem tych zmian jest postępujące upośledzenie wydolności funkcjonalnej, wzrost absencji chorobowej, niepełnosprawność.

Podstawą leczenia RZS są leki modyfikujące przebieg choroby, które łagodzą objawy zapalenia oraz zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie. Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje całkowitej redukcji procesu zapalnego. Nowoczesna terapia RZS, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy nowotworów jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia RZS. Obecnie chorzy niestosujący uprzednio terapii biologicznej, u których występuje umiarkowana aktywność choroby nie mogą otrzymać w Polsce terapii inhibitorem TNF (w tym adalimumabem). Daje to mniejsze szansę na osiągnięcie u chorego celu terapeutycznego jakim jest remisja lub niska aktywność choroby. Niższy wskaźnik aktywności choroby w chwili rozpoczęcia terapii biologicznej pozwala zwiększyć szansę na osiągnięciu remisji, a leki biologiczne są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu chorych z umiarkowaną aktywnością RZS jak w przypadku chorych z ciężkim stopniem nasilenia RZS.

W związku z powyższym zasadnym jest rozszerzenie obecnych zapisów *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* i umożliwienie zastosowania terapii adalimumabem także u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla produktu leczniczego Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz HTA (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [52] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

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

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD według *Wytocznych AOTMiT*.

3. Problem zdrowotny – reumatoidalne zapalenie stawów

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Humira® (adalimumab) u dorosłych chorych jest wskazany m.in. w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca [21].

Obecnie oceniana technologia dostępna jest w Polsce w leczeniu RZS w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10⁶ M 05, M 06, M 08)*. Zgodnie z aktualnymi zapisami wskazanego programu lekowego do terapii inhibitorem TNF⁷ alfa, tocilizumabem i rytuksymabem kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR (ang. *The European League against Rheumatism* – Europejska Liga Antyreumatyczna), z których każdy

⁶ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

⁷ ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy.

Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:

- ⊗ wartość DAS⁸ 28 – większa niż 5,1 albo;
- ⊗ wartość DAS – większa niż 3,7 albo;
- ⊗ wartość SDAI⁹ – większa niż 26.

Szczegółowy opis aktualnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* zaprezentowano w Załączniku 10.2.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® (adalimumab) obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji chorych i włączenia do *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* także o chorych **z umiarkowaną aktywnością RZS** tj. chorych, u których:

- ⊗ wartość DAS 28 – >3,2 ale ≤ 5,1 albo;
- ⊗ wartość DAS – >2,4 ale ≤ 3,7) albo;
- ⊗ wartość SDAI – >11,0 ale ≤ 26,0 [29, 2, 66].

Należy podkreślić, iż populacja rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje **jedynie chorych uprzednio nieleczonych** inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem. Obowiązujący obecnie *Program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* dopuszcza bowiem ponowne leczenie substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby u chorych z nawrotem aktywnej choroby

⁸ ang. *Disease Activity Score* – wskaźnik aktywności choroby

⁹ ang. *Simplified Disease Activity Index* – uproszczony wskaźnik aktywności choroby

stwierdzonej gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:

- ⊗ DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo;
- ⊗ DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo;
- ⊗ SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.

W załączniku 10.1 przedstawiono projekt proponowanych zmian w zapisach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (reumatoidalne zapalenie stawów) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Reumatoidalne zapalenie stawów definiowane jest, jako układowa autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się symetrycznym destrukcyjnym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych [27, 66].

Reumatoidalne zapalenie stawów określane jest kodami ICD-10: M 05-M 06 [44]. Wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby (zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autooprzeciwciał) [106].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest do końca poznana.

Przyjmuje się, że znaczącą rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego odgrywają:

- ⊗ **predyspozycje genetyczne** (głównie obecność antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) klasy II). Występowanie choroby u krewnych pierwszego stopnia stwierdza się z częstością wynoszącą około 10-15%;
- ⊗ **czynniki środowiskowe i infekcje** (otyłość, palenie papierosów);

- ⊕ **procesy autoimmunologiczne** – nieustalony dotychczas czynnik (lub też kilka czynników) endogenny lub egzogenny zapoczątkowuje chorobę u osoby, u której stwierdzono predyspozycje genetyczne do rozwoju schorzenia [39,6666, 65, 69].

Pierwotne miejsce wystąpienia zapalenia stanowi błona maziowa. Najważniejszym objawem jest waskularyzacja warstwy podwyściółkowej maziówki i proliferacja komórek synowialnych, które mogą u chorych tworzyć aż 8-10 warstw (w warunkach prawidłowych obserwuje się 1-3 warstwy). Rozrostowi ulegają zarówno komórki fagocytujące, jak i sekrecyjne. Hiperplazji komórek synowialnych towarzyszy rozrost i przerost kosmków błony maziowej. Inicjacja i podtrzymanie choroby związane jest z odpowiedzią limfocytów T (komórek pamięci), które uwalniają cytokiny – głównie interleukinę 2 (IL-2) i interferon gamma (IFN-gamma), aktywujące monocyty i makrofagi, uwalniając interleukinę 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa) oraz czynniki wzrostu. Dlatego też w naciekach zapalnych stwierdza się przewagę limfocytów T CD4¹⁰ (pomocniczych) nad T CD8¹¹ (supresorowych) oraz występowanie komórek plazmatycznych [66].

3.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na klinicznych, immunologicznych i radiologicznych **kryteriach klasyfikacyjnych, opracowanych wspólnie przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. American College of Rheumatology) oraz EULAR [66].**

Kryteria podzielono na cztery grupy: zajęte stawy, wyniki badań serologicznych, czas trwania zapalenia stawów i wskaźniki ostrej fazy: białko C-reaktywne (CRP, ang. *C Reactive Protein*) oraz odczyn Biernackiego (OB – miara szybkości opadania czerwonych krwinek w osoczu w jednostce czasu). Jako zajęcie stawu określa się obrzęk lub tkliwość w trakcie badania wskazujące na zapalenie stawów, które można potwierdzić za pomocą badań obrazowych. RZS rozpoznaje się jeżeli chory uzyskał co najmniej 6 punktów według tych kryteriów [39, 63].

Szczegółowy opis kryteriów zaprezentowano w poniższej tabeli.

¹⁰ ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4

¹¹ ang. *cluster of differentiation 8* – antygen różnicowania komórkowego 8

Tabela 1.
Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów

Kryteria		Liczba punktów
Zajęte stawy (0-5 pkt)	1 duży staw*	0
	2 – 10 dużych stawów	1
	1 – 3 małe stawy** (nie licząc dużych stawów)	2
	4 – 10 małych stawów (nie licząc dużych stawów)	3
	> 10 stawów (co najmniej jeden mały staw)	5
Wyniki badań serologicznych (0-3 pkt) Konieczny jest wynik ≥ 1	RF ¹² i ACPA ¹³ ujemne	0
	RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2
	RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3
Czas trwania zapalenia stawów (0-1 pkt)	<6 tygodni	0
	≥ 6 tygodni	1
Wskaźniki ostrej fazy (0-1 pkt) Konieczny jest wynik ≥ 1	Prawidłowe wartości CRP oraz OB	0
	Nieprawidłowe wartości CRP lub OB	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie Głuszko 2012, Jura-Półtorak 2011 i Szczeklik 2012 [39, 66, 106]

*duże stawy: barkowe, łokciowe, biodrowe, kolanowe, skokowe

**małe stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, międzypaliczkowe stawy kciuka, nadgarstkowe

Aktualne kryteria w porównaniu z dotychczas obowiązującymi kryteriami ACR z 1987 roku, umożliwiają m. in. wczesne rozpoznanie choroby w okresie przednadżerkowym oraz określenie prawdopodobieństwa wystąpienia ryzyka przetrwałego lub nadżerkowego zapalenia stawów, co pozwala rozpocząć leczenie modyfikujące we wczesnym okresie choroby i zwiększa szansę osiągnięcia remisji [39].

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonanie badań laboratoryjnych (OB, CRP, czynnik reumatoidalny, morfologia krwi z obrazem odsetkowym, aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT, ang. *alanine aminotransferase*) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*), proteinogram osocza) [66]. U chorych wykonuje się również **badanie**

¹² ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny

¹³ ang. *anti-citrullinated protein antibodies* – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi

płynu stawowego (płyn stawowy u chorych na RZS jest jasny, nieco mętny, zawiera 50 000 leukocytów w 1 mm³ (wartość prawidłowa $\leq 2\ 000/\text{mm}^3$), z czego 85% stanowią granulocyty (wartość prawidłowa $< 25\%$) [41, 66].

Badania obrazowe stanowią ważny element diagnostyki reumatoidalnego zapalenia stawów. Obejmują one m. in.: badanie radiologiczne, ultrasonografię (USG) oraz rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) [39]. Metodą z wyboru w diagnostyce i kontroli chorych na RZS pozostaje jednak radiografia konwencjonalna – ze względu na możliwość uwidocznienia zmian strukturalnych, a także powtarzalność metody i jej nieskomplikowany charakter. W praktyce klinicznej coraz częściej wykorzystuje się rezonans magnetyczny, ze względu na możliwość oceny zmian zapalnych w przebiegu RZS o wiele wcześniej niż za pomocą klasycznej radiografii [64].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U ponad 50% osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w początkowym okresie choroby nie stwierdza się typowych zmian radiologicznych w stawach. Często RZS objawia się początkowo jedynie ogólnym osłabieniem, uczuciem zmęczenia, rozbitością, stanem podgorączkowym, poceniem się, spadkiem łaknienia i ubytkiem masy ciała [39].

Wśród objawów RZS wymienia się: ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, sztywność poranną, obrzęk i bolesność stawów, zmiany pozastawowe (w płucach, narządzie wzroku, nerkach czy układzie nerwowym) [66].

Typowe zmiany w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów mają charakter symetryczny i dotyczą głównie małych stawów dłoni. Najczęściej jako pierwsze zajęte są stawy śródrečno-palcowe, międzypaliczkowe bliższe, stawy kciuka oraz nadgarstka. Kolejnymi zajęтыми stawami są stawy kolanowe, skokowe, barkowe, paluchowe oraz odcinek szyjny kręgosłupa i łokieć. Często objawem choroby jest występowanie sztywności porannej, której stopień nasilenia i czas trwania jest proporcjonalny do stadium zaawansowania choroby, co stanowi wskaźnik aktywności zapalenia. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi

również do zmian pozastawowych, obejmujących m. in. zaniku mięśni, zapalenia pochewek ścięgien i samych ścięgien, powstawanie guzków reumatoidalnych oraz zmian w narządach wewnętrznych, a do najczęstszych powikłań układowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów należą m. in. zapalenie naczyń, amyloidoza reaktywna, włóknienie płuc [39].

Do najczęstszych objawów pozastawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów należą guzki reumatoidalne (występujące u około 25% chorych na RZS), zmiany w układzie krążenia (zapalenie osierdzia, miażdżycy i incydenty zakrzepowo-zatorowe, zmiany w mięśniu sercowym i na zastawkach, nadciśnienie płucne), zmiany w układzie oddechowym (guzki reumatoidalne w płucach, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików i włóknienie płuc), zmiany w narządzie wzroku (zapalenie twardówki i nadtwardówki, suche złuszczone zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena), powiększenie śledziona i powiększenie węzłów chłonnych [39, 51].

Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów jest indywidualny. Istnieją zarówno przypadki o dużej dynamice choroby, jak i przypadki o łagodnym i bardzo powolnym przebiegu. Jedynie u 10% chorych remisje są długotrwałe – kilkuletnie. Zaostrzenia choroby łączą się z nasileniem objawów klinicznych, zwiększeniem liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wydłużeniem czasu trwania sztywności porannej, zmniejszeniem wydolności czynnościowej oraz wzrostem OB i CRP [51, 66].

Według Steinbrockera w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów wyróżnia się cztery, okresy kliniczne choroby. Szczegółowo opisane je w tabeli poniżej [39, 66].

Tabela 2.
Radiologiczne kryteria zmian stawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, wg Steinbrockera

Okres choroby	Objawy kliniczne
Wczesny	Ból, obrzęk, pogrubienie zarysów stawów, sztywność poranna, brak typowych zmian w obrazie RTG, może występować lekka osteoporoza okołostawowa
Zmiany umiarkowane	Wyżej wymienione objawy oraz zmiany okołostawowe: zaniki mięśniowe (głównie mięśni międzykostnych, glistowatych, czworogłowych uda), ograniczona ruchomość, wyraźna osteoporoza w obrazie RTG – z lub bez objawów rozpoczynającej się podchrzęstnej destrukcji kości
Zmiany zaawansowane/ciężkie	Trwałe uszkodzenia struktur stawowych, wyżej wymienione objawy o większym stopniu nasilenia, zmiany w narządach wewnętrznych, dochodzi do tzw. podwichnięć w stawach, wyraźna osteoporoza w obrazie RTG, uszkodzenia chrząstki i kości

Okres choroby	Objawy kliniczne
Schyłkowy/końcowy	Wyżej wymienione objawy oraz występowanie zrostów włóknistych i usztywnień stawów

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Jura-Półtorak 2011* i *Szczeklik 2012* [39, 66]

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi do upośledzenia funkcji narządu ruchu, co w konsekwencji prowadzi do pogorszenia jakości życia pacjentów i wystąpienia trwałej niepełnosprawności. W związku z powyższym, wszystkie zalecenia dotyczące postępowania u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zwracają szczególną uwagę na stałe monitorowanie aktywności tej choroby. Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz efektywność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii. Jest to niezwykle istotne, gdyż długotrwałe utrzymująca się wysoka aktywność choroby prowadzi do szybkiej degradacji stawów, rozwoju zmian radiologicznych, postępu zmian narządowych oraz ograniczenia sprawności fizycznej pacjenta [39].

W tabeli poniżej scharakteryzowano wskaźniki służące do **oceny aktywności RZS**.

Tabela 3.
Wskaźniki służące do oceny aktywności RZS

Wskaźnik	Opis
Współczynnik stawowy Ritchiego (RAI) ¹⁴	Współczynnik stawowy Ritchiego to punktowa skala oceny bólesności stawów, używana m.in. do obliczenia indeksu aktywności choroby w reumatoidalnym zapaleniu stawów. We wskaźniku RAI wykorzystuje się czteropunktową skalę bólesności stawu w reakcji na ucisk [39].
DAS	<p>Jest stosowany do oceny aktualnej aktywności RZS.</p> <p>Do obliczenia indeksu DAS potrzebna jest znajomość takich parametrów, jak: liczba bolesnych stawów wliczona na podstawie współczynnika stawowego RAI (wartości od 0 do 78), liczba obrzękniętych stawów (wartości od 0 do 44) – gdzie ocenia się 10 stawów międzypaliczkowych bliższych, 10 stawów śródrečno-paliczkowych, 2 stawy nadgarstkowe, 2 stawy łokciowe, 2 stawy barkowe, 2 stawy kolanowe, 10 stawów śródstopno-paliczkowych, 2 stawy skokowe, 2 stawy mostkowo-obojczykowe i 2 stawy skroniowo-żuchwowe, oraz – wartość OB, podaną w mm/godz., i ocena ogólnego stanu zdrowia lub ocena aktywności choroby, dokonana przez pacjenta, wyrażona za pomocą skali VAS¹⁵ (wartości od 0 do 100 w mm).</p> <p>Wartość wskaźnika DAS można obliczyć podstawiając wszystkie wyżej wymienione parametry do wzoru:</p> $DAS = 0,56 \times \sqrt{(RAI)} + 0,065 \times \sqrt{(liczba\ obrzękniętych\ stawów)} + 0,33 \times \ln(OB) + 0,0072 \times (VAS)$ <p>Uzyskany w powyższy sposób wynik odzwierciedla aktywność choroby u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Zgodnie z wytycznymi EULAR, wyróżnia się następujące stopnie aktywności choroby, wyrażone indeksem DAS:</p>

¹⁴ang. *Ritchie Articular Index*

¹⁵ ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa

Wskaźnik	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ duża aktywność choroby – DAS > 3,7 ⊗ umiarkowana aktywność choroby – 3,7 > DAS > 2,4 ⊗ niska aktywność choroby – 2,4 > DAS > 1,6 ⊗ remisja choroby – DAS < 1,6 [39].
DAS 28	<p>Stanowi uproszczoną wersję indeksu DAS. Wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczbę obrzękniętych stawów; ⊗ liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe); ⊗ wskaźnik OB; ⊗ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, na podstawie wzrokowej skali analogowej (VAS) [66]. <p>Wskaźnik DAS28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby. Wyniki wskaźnika DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 punkta (pkt). Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt. [30].</p> <p>Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane wskaźnikiem DAS28:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <2,6 – remisja; ⊗ ≤3,2 – mała aktywność choroby; ⊗ >3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby; ⊗ >5,1 pkt. – duża aktywność choroby [5]. <p>Wskaźnik DAS28 został poddany walidacji z kryteriami radiologicznej oceny postępów choroby i funkcjonowaniem fizycznym (wskaźnikiem Mallaya, HAQ i siłą chwytu). Został on uznany za skuteczne narzędzie służące do oceny aktywności RZS [30, 72].</p>
DAS 28 (CRP)	<p>Odmiana indeksu DAS 28, gdzie zamiast parametru OB ocenia się stężenie białka C-reaktywnego we krwi. Wartość stężenia białka C-reaktywnego odpowiada krótszym zmianom aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, podczas gdy wartość OB odzwierciedla aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni [39].</p>
SDAI	<p>Wskaźnik ten uwzględnia się te same stawy, co w przypadku DAS28, ale uzyskanie wyniku nie wymaga użycia kalkulatora. Wartość SDAI oblicza się sumując:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczbę obrzękniętych stawów; ⊗ ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 cm); ⊗ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 cm); ⊗ stężenie CRP (0,1-10 mg/dl) [66, 55]. <p>Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≤3,3 – remisja; ⊗ ≤11 – mała aktywność choroby; ⊗ >11 i ≤26 – umiarkowana aktywność choroby; ⊗ >26 – duża aktywność choroby [2, 5, 66].
CDAI	<p>Kliniczny wskaźnik aktywności choroby (CDAI, ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>) obliczany jest jak SDAI tylko nie uwzględnia on CRP [106].</p> <p>Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≤2,8 – remisja; ⊗ ≤10 – mała aktywność choroby; ⊗ >10 i ≤22 – umiarkowana aktywność choroby; ⊗ >22 – duża aktywność choroby [106].
RDAI	<p>Wskaźnik aktywności choroby w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. <i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity</i>) jest indeksem łączącym zarówno obecną, jak i retrospektywną aktywność choroby, ból, poranną sztywność oraz pomiar stawów. RDAI to krótki wiarygodny kwestionariusz, bardzo czuły w wychwytywaniu zmian aktywności choroby [39]. W ramach kwestionariusza chorzy oceniają całkowitą aktywność choroby w czasie ostatnich 6 miesięcy, aktywność choroby w odniesieniu do liczby obrzękniętych i</p>

Wskaźnik	Opis
	tkliwych stawów, ból stawów, czas trwania porannej sztywności stawów i liczbę bolesnych stawów. Wskaźnik stanowi sumę punktów uzyskanych w wyniku odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariusza, podzieloną przez liczbę pytań [28].

Źródło: opracowanie własne

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Przebieg RZS oraz odpowiedź na leczenie są indywidualnie zróżnicowane u poszczególnych chorych. Postęp choroby może być najszybszy w ciągu pierwszych lat jej trwania, a u części chorych przebieg i progresja zmian ma charakter ciągły. Należy zwrócić uwagę, iż na korzystne rokowanie, zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego, szczególny wpływ ma czas, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia odpowiedniego, najskuteczniejszego leczenia (tzw. okno terapeutyczne). U chorych z RZS czas ten wynosi 12 tygodni [106, 114].

Chorzy na RZS żyją przeciętnie 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, których przyczyną jest RZS [65, 66].

W ostatnich latach, z powodu rozpowszechnienia terapii biologicznych, a także odpowiednio szybkiego wdrożenia pierwszego leczenia, zwiększa się odsetek chorych z utrzymującą się niską aktywnością choroby, a co się z tym wiąże, niepełnosprawność będzie rozwijała się wolniej i u mniejszego odsetka chorych. U osób, które terapie rozpoczęły z opóźnieniem, obserwuje się istotnie szybszy postęp niepełnosprawności na przestrzeni 20 lat [17, 33].

Nawracające zaostrzenia choroby zwiększają ryzyko uszkodzenia stawów, będące najczęstszym powikłaniem choroby, prowadzącym do upośledzenia funkcjonowania fizycznego oraz codziennych aktywności, odczuwania bólu i zmęczenia, niezdolności do pracy oraz obniżenia jakości życia. Nieodpowiednio dobrane leczenie zaostrza postęp choroby, a w konsekwencji znacząco obciąża ekonomicznie i społecznie chorego oraz system opieki zdrowotnej [8, 68, 32].

Objawy związane z przebiegiem RZS mają niewątpliwy wpływ na funkcjonowanie fizyczne u chorych, szczególnie biorąc pod uwagę dyskomfort związany z odczuwanym bólem i zmęczeniem. U chorych obserwuje się gorsze wyniki w ocenie parametrów jakości życia w porównaniu z populacją osób zdrowych, o czym świadczą wyniki kwestionariusza oceny stanu

zdrowia (HAQ, ang. *Health Assessment Questionnaire*) oraz wyniki oceniane w części dotyczącej funkcjonowania fizycznego krótkiego kwestionariusza oceny stanu zdrowia (SF-36, ang. *6-Item Short Form Health Survey*) [18,34, 68].

W wytycznych EULAR wyodrębniono następujące niekorzystne wskaźniki prognostyczne u chorych na RZS:

- ⊗ umiarkowana/ ciężka aktywność choroby oceniona na podstawie złożonych wskaźników (po terapii csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby);
- ⊗ wysoki poziom wskaźników ostrej fazy (cytokin, zwłaszcza interleukiny 6 (IL-6), kinaz janusowych (JAK, ang. *Janus kinase*));
- ⊗ duża liczba obrzękniętych stawów;
- ⊗ wysokie miano auto przeciwciał (RF i/lub ACPA);
- ⊗ połączenie powyższych czynników;
- ⊗ występowanie wczesnych nadżerek stawowych;
- ⊗ niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma lekami z grupy csDMARDs [57].

3.5.3. Monitorowanie postępu choroby

W tabeli poniżej scharakteryzowano parametry służące do monitorowania postępu RZS.

Tabela 4.
Parametry służące do monitorowania postępu RZS w czasie trwania leczenia

Wskaźnik	Opis
Odpowiedź na leczenie	
DAS 28	<p>Wyróżnia się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie wyrażone wskaźnikiem DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dobra odpowiedź – zmiana aktywności o $\geq 1,2$ pkt. przy małej aktywności choroby; ⊗ umiarkowana odpowiedź – zmiana o $>0,6$ i $<1,2$ - aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o $\geq 1,2$ pkt. i aktywność duża lub umiarkowana; ⊗ brak odpowiedzi – zmiana o $<0,6$ lub $<1,2$ pkt. i aktywność duża [66].
SDAI	<p>Za pomocą wskaźnika SDAI można określić odpowiedź na leczenie według następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dobra odpowiedź (duża poprawa) – zmiana aktywności choroby o >21 pkt.; ⊗ umiarkowana odpowiedź (umiarkowana poprawa) – zmiana o 10-21 pkt.; ⊗ brak poprawy – zmiana o ≤ 9 pkt. [66]. <p>Wskaźnik SDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji z wskaźnikiem DAS 28 o współczynniku korelacji liniowej Pearsona większym niż 0,9 [2].</p>

Wskaźnik	Opis
ACR	<p>Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ogólna aktywność choroby w ocenie chorego; ⊗ ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza; ⊗ natężenie bólu w ocenie chorego; ⊗ stopień niesprawności; ⊗ poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB). <p>Poprawa kliniczna i remisja choroby jest również oceniana skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70% [25].</p>
ACR/EULAR	<p>W celu określenia remisji RZS stosuje się przedstawione poniżej kryteria ACR/EULAR, które muszą być spełnione łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczba bolesnych stawów ≤1; ⊗ liczba obrzękniętych stawów ≤1; ⊗ ogólna ocena aktywności RZS przez chorego w skali VAS lub Likerta (0-10) ≤1; ⊗ stężenie CRP (mg/dl) ≤1 albo SDAI ≤3,3 [26, 66].
Ocena ogólnego stanu zdrowia chorego	
Stopień sprawności fizycznej	<p>Stopień sprawności fizycznej oceniany jest zgodnie ze stopniami wydolności czynnościowej wg Steinbrockera:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I - pełna wydolność, możliwość wykonywania wszystkich codziennych czynności bez większych trudności. ⊗ II - wydolność wystarczająca do wykonywania zwykłych czynności, mimo bólu jednego lub kilku stawów. ⊗ III - wydolność czynnościowa wystarczająca do pełnienia tylko niektórych elementarnych czynności życia codziennego, ewentualnie za pomocą odpowiednich urządzeń. Niemożliwość przygotowania posiłku i wychodzenia z domu bez opieki. ⊗ IV - unieruchomienie w łóżku albo na wózku z niezdolnością do samoobsługi (niezbędna pomoc innej osoby przy ubieraniu, odżywianiu, zabiegach toaletowych, poruszaniu się na wózku) [66, 73].
HAQ	<p>Ogólny stan zdrowia chorego oceniany jest za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia (HAQ). Kwestionariusz ten służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu [6, 10]. Elementem służącym do oceny stopnia niepełnosprawności w ramach skali HAQ jest wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI, ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chory udziela odpowiedzi przyznając od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250). Wskaźnik HAQ-DI został poddany walidacji w licznych badaniach. Wielokrotnie wykazano również (poprzez porównanie z innymi instrumentami), że posiada trafność fasadową i treściową. Zgodnie z niektórymi badaniami za minimalną istotną klinicznie zmianę należy uznać zmianę o 0,22 pkt., a według innych źródeł wartość ta wynosi 0,10 pkt.[6, 10].</p>
Ocena zmian radiologicznych	
mTSS	<p>Zmiany radiologiczne oceniane w skali mTSS obejmują analizę obrazów RTG stóp i dłoni. Obecnie uznaje się tę skalę jako metodę zalecaną w przypadku oceny zmian u chorych z RZS, stosowaną w badaniach klinicznych oraz długookresowych badaniach obserwacyjnych [54]. Metoda ta obejmuje ocenę każdej dłoni oddzielnie w obrębie 16 obszarów pod względem występowania nadżerek oraz 15 obszarów pod względem występowania zwiężeń szpar</p>

Wskaźnik	Opis
	<p>stawowych. Ocena nadżerek i zwężeń szpar stawowych każdej ze stóp przeprowadzana jest na podstawie analizy 6 obszarów [54].</p> <p>Występowanie nadżerek w stawach dłoni ocenia się przyznając od 0 do 5 punktów dla każdego stawu. Wartość 0 oznacza brak nadżerek, natomiast wartość 5 – całkowite zajęcie powierzchni stawu. Maksymalnie można przyznać 80 punktów na każdą dłoń, uwzględniając ocenę 16 obszarów. Zwężenia szpar stawowych ocenia się w skali od 0 do 4 punktów dla każdego ze stawów, gdzie 0 oznacza prawidłową szparę stawową, a 4 oznacza całkowite zeszczywnienie kostne lub całkowite wyrównanie stawu. Maksymalnie można przyznać 60 punktów dla każdej dłoni [54].</p> <p>Ocena zmian w stawach stóp polega na przyznaniu od 0 do 10 punktów dla każdego stawu, przy czym każda ze stron jest oceniana niezależnie od 0 do 5 punktów. Maksymalna punktacja dla nadżerek stawów każdej ze stopy wynosi 60 punktów. Zwężenie szpar stawowych stóp, jak w przypadku dłoni, również oceniana jest w punktacji od 0 do 4. Maksymalnie przyznaje się 24 punkty dla każdej stopy [54].</p> <p>Zaleca się, aby ocenę radiograficzną przeprowadzało 2 niezależnych lekarzy radiologów, a ostateczna punktacja stanowiła średnią dwóch ocen. Maksymalna ocena wszystkich nadżerek stawowych dłoni i stóp może wynieść 280 punktów, a ocena zwężeń szpar stawowych 168 punktów. Łącznie chory może otrzymać od 0 do 448 punktów w skali mTSS [54].</p>
Ocena nasilenia bólu	
VAS	<p>Skala VAS stosowana jest w celu określenia intensywności bólu. Skala ta składa się z poziomej lub pionowej linii o wartościach od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 ból trudny do zniesienia [36].</p> <p>Zaobserwowano wysoką trafność zbieżną (ang. <i>test-retest reliability</i>), która jest jednak nieznacznie wyższa wśród piśmiennych chorych na RZS. Pod względem trafności teoretycznej (ang. <i>construct validity</i>) skalę VAS uznano za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji z pięciopunktową skalą opisową i skalą VAS w odniesieniu do chorych na choroby reumatyczne (stopień korelacji wynosi odpowiednio: 0,71-0,78 oraz 0,62-0,91). W przypadku chorych na RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS [36].</p>
NRS ¹⁶	<p>Skala NRS służy do pomiaru intensywności bólu u dorosłych, w tym u osób z chronicznym bólem spowodowanym chorobami reumatycznymi. Najczęściej stosowana jest skala oceniająca nasilenie bólu od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy wyobraźalny ból [35, 36].</p> <p>Jeżeli chodzi o trafność teoretyczną (ang. <i>construct validity</i>) skalę NRS uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą VAS u chorych na choroby reumatyczne i inne schorzenia, cechujące się przewlekłym bólem. Wysoką trafność zbieżną (ang. <i>test-retest reliability</i>) zaobserwowano zarówno wśród piśmiennych, jak i niepiśmiennych chorych na RZS. Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 2 punkty lub o 30% w skali NRS [35, 36].</p>
Ocena jakości życia	
SF-36	<p>Ocena jakości życia często przeprowadzana jest za pomocą kwestionariusza SF-36. Poniższy opis dotyczy polskiej wersji kwestionariusza, która została zwalidowana w grupach chorych kardiologicznych oraz chorych leczonych w Klinice Nerwic w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Pytania w nim zawarte pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ funkcjonowanie fizyczne; ⊗ ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego; ⊗ dolegliwości bólowe; ⊗ ogólne poczucie zdrowia;

¹⁶ skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*)

Wskaźnik	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ witalność; ⊗ funkcjonowanie społeczne; ⊗ ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; ⊗ poczucie zdrowia psychicznego [70]. <p>Powyższe wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną oraz psychiczną. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 ww. wskaźników. Wskaźnik ogólnej jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Punktacja została przedstawiona poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wymiar fizyczny jakości życia – wskaźniki: I, II, IV, VIII; maksymalna liczba punktów: 103; ⊗ wymiar psychiczny jakości życia – wskaźniki: III, V, VI, VII; maksymalna liczba punktów: 68; ⊗ indeks ogólnej jakości życia (obejmuje wszystkie wskaźniki) – maksymalna liczba punktów: 171 [70].
<p style="text-align: center;">FACIT</p>	<p>Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na RZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych).</p> <p>Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych w samodzielnie wykonywanej przez chorego ocenie nasilenia zmęczenia oraz jego wpływu na codzienne aktywności. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego [4343].</p> <p>Za klinicznie istotną uznano zmianę wyniku kwestionariusza FACIT-F o $\geq 3,56$ pkt względem wartości początkowej [56].</p>

Źródło: opracowanie własne

W monitorowaniu stanu klinicznego pacjentów pomocne są również oznaczenia aktywności aminotransferaz we krwi w celu oceny funkcji wątroby, stężenia kwasu moczowego i kreatyniny we krwi – jako wskaźników wydolności nerek oraz aktywności kinazy kreatynowej we krwi, jako wskaźnika uszkodzenia miocytów w przebiegu współistniejącego zapalenia mięśni. Ocena funkcji wątroby i nerek u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów jest niezbędna, ponieważ wiele stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby ma silne działanie hepato- i nefrotoksyczne [39].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w zależności od populacji waha się od 0,5% do 1,5%. W Ameryce Północnej oraz państwach Europy Północnej, częstość występowania zachorowań na RZS szacuje się na 20-50 przypadków na 100 000 osób. Przyjmuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób.

Największa zapadalność na reumatoidalne zapalenie stawów przypada na 4.-5. dekadę życia, przy czym kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni [39, 66].

Szacuje się, że w Polsce co roku notuje się od 8 do 16 tysięcy nowych zachorowań na RZS [42].

Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z obecnymi kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (Załącznik 10.2), aktualnie do niniejszego programu kwalifikują się jedynie chorzy z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, z dużą aktywnością RZS.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® obejmuje dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

W ramach analizowanej populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie mogła być stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, można wyróżnić 2 podgrupy:

- chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (w tym metotreksatu), których zdiagnozowano w ubiegłych latach (obecnie stosują oni csDMARDs);
- chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (w tym metotreksatu), którzy zostaną zdiagnozowani w kolejnych latach.

Chorzy, których zdiagnozowano w ubiegłych latach

[Redacted text block]

17.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

17 [Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najszerzej rozpowszechnionych chorób układu ruchu. Czynniki bezpośrednio związanymi z chorobą, wykazującymi najistotniejszy wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów są niepełnosprawność, uciążliwy ból, aktywność choroby, zmiany pozastawowe, a także powikłania układowe. Ograniczenie wydolności funkcjonalnej wpływa na integralne dziedziny życia pacjenta (pracę zawodową, wypoczynek, wzajemne relacje w rodzinie, zaspokajanie potrzeb fizjologicznych). Ból należy do pierwszych sygnałów zapalenia stawów. Zwykle występuje w spoczynku, nasila się przy ucisku i podczas ruchu. Powoduje ograniczenie wykonywania ruchów, w związku z tym dochodzi do pogłębionej niepełnosprawności, która odbierana jest przez chorych jako trudność w przejawianiu pełnej aktywności życiowej w kontekście społecznym [42].

Ból towarzyszący chorobie przyczynia się do niepokoju chorego, drażliwości, wyczerpania, koncentracji na objawach chorobowych. Natomiast stale pogłębiające się inwalidztwo wywołuje zmiany w psychice, będące reakcją na przewlekłą chorobę połączoną ze znacznym bólem, prowadzącą do zmiany wyglądu zewnętrznego, postępującego inwalidztwa, a często do przekreślenia ambicji i planów życiowych. U wielu chorych stwierdza się reakcje nerwicowe neurasteniczne, rzadziej depresyjne oraz zmiany osobowości. Często rozwija się poczucie zupełnej zależności od otoczenia [51, 53].

Na jakość życia chorych na RZS wpływają nie tylko dolegliwości bólowe, ale również tolerancja leczenia i występowanie działań niepożądanych po stosowanych lekach. Dodatkowo specyfika choroby, a także jej przewlekły charakter wpływają w sposób negatywny na stan emocjonalny pacjenta, co w perspektywie długoterminowej znajduje pośrednie odzwierciedlenie w powodzeniu terapii [42].

Co czwarta osoba chora na RZS prawdopodobnie wymaga leczenia operacyjnego na skutek zniszczenia m.in. dużego stawu, np. kolanowego. Po pięciu latach choroby, 50% chorych traci zdolność do wykonywania pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100% [39, 66].

W całkowitych kosztach ponoszonych przez społeczeństwo z tytułu leczenia i opieki nad osobami z reumatoidalnym zapaleniem stawów uwzględnia się koszty bezpośrednie (hospitalizacji, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, programów terapeutycznych oraz koszty innych leków stosowanych w terapii RZS). Jednak w strukturze kosztów całkowitych dominują koszty pośrednie, ponoszone z tytułu niezdolności do pracy, zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji. Uważa się, że koszty związane z inwalidztwem i utratą pracy są zdecydowanie wyższe od kosztów bezpośrednich związanych z chorobą. Szacuje się, iż całkowity koszt leczenia pacjenta z RZS w Polsce wynosi 3720 euro rocznie i stanowi 28% średniej europejskiej. Koszty społeczne natomiast stanowią w Polsce 46% całkowitych kosztów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [42].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych z RZS

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem chorych z populacji docelowej tj. o umiarkowanej aktywności RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 13 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany w języku polskim. Przedstawiono najbardziej aktualne wytyczne kliniczne tj. opublikowane nie później niż w 2012 roku.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹⁸	Rok wydania	Cel
EULAR	2016 [104]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs
ACR	2015 [74]	Leczenie chorych na RZS
NICE	2015 ¹⁹ [114] oraz 2010, 2011, 2012, 2016a, 2016b i 2017 [109, 110, 111, 112, 113, 115]	Leczenie chorych na RZS
GSR	2014 [107]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs
SFR	2014 [117]	Postępowanie u chorych na RZS
BSR/BHPR	2013 [101]	Terapia tocilizumabem (TCZ) u chorych na RZS
CRA	2012 [103]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Zalecenia polskie	2012 [106]	Postępowanie terapeutyczne w RZS

Polskie zalecenia terapeutyczne zostały utworzone w oparciu o wytyczne EULAR z 2010 roku. Zalecenia wydane przez EULAR zostały zaktualizowane w 2016 roku. Dlatego też polskie zalecenia należy traktować z ograniczeniem co do ich aktualności. Świadczy o tym także uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 8 lutego 2017 roku w sprawie przystąpienia do opracowania nowych rekomendacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w wybranych, najczęściej spotykanych chorobach reumatycznych, z uwzględnieniem m.in. najnowszych rekomendacji EULAR [62].

¹⁸BSR/BHPR, ang. *British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii; CRA, ang. *Canadian Rheumatology Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; GSR, ang. *German Society of Rheumatology* – Niemieckie Towarzystwo Reumatologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SFR, fr. *Société Française de Rhumatologie* – Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne

¹⁹w wytycznych wydanych przez NICE w 2015 roku, odwoływano się do rekomendacji finansowych wydanych dla terapii biologicznymi DMARDs (bDMARDs, ang. *biologic DMARDs*) w oddzielnie opublikowanych dokumentach, dlatego też w celu zaprezentowania pełnych zaleceń NICE, włączono również 6 dokumentów wydanych przez NICE w latach 2010-2017

Leczenie chorych na RZS jest wielokierunkowe i obejmuje farmakoterapię, kinezyterapię, fizjoterapię, terapię zajęciową, psychoterapię oraz edukację chorego. Jak wskazują wytyczne kliniczne, cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, najpóźniej 6 miesięcy. **Celem leczenia powinno być uzyskanie remisji lub utrzymującej się małej aktywności choroby.**

Zgodnie z zaleceniami wytycznych EULAR leczenie csDMARDs należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo małej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka chorych. **Za lek pierwszego wyboru uznawany jest metotreksat (MTX, ang. *methotrexate*).** Jest on skuteczny w monoterapii, a także ma zdolność zwiększania skuteczności bDMARDs, przy uznanym korzystnym profilu bezpieczeństwa w długotrwałym stosowaniu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX, jego nieskuteczności lub wczesnej nietolerancji, należy rozważyć zastosowanie leflunomidu (LEF) lub sulfasalazyny (SSZ). Krótkotrwałe dołączenie do terapii glikokortykosteroidów (GKS) należy rozważyć w czasie indukcji lub zmiany csDMARDs, niemniej jednak zaleca się zmniejszanie dawek GKS tak szybko jak to jest możliwe.

W przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego po zastosowaniu pierwszego csDMARDs, u chorych z brakiem czynników złego rokowania, zalecane jest przez większość organizacji **podanie innego lub dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy. U chorych ze złym rokowaniem²⁰ zaleca się dołączenie do terapii leku z grupy bDMARDs** lub terapii celowanymi syntetycznymi DMARDs (tsDMARDs, ang. *targeted synthetic DMARDs*): baricytynib lub tofacytynib.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie MTX i/lub innymi csDMARDs (z lub bez GKS) **zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznej** lekami z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów, innymi bDMARDs o odmiennym mechanizmie działania lub tsDMARDs skojarzonymi z MTX. Jako zalecane bDMARDs wymieniane są inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF)), tocilizumab, abatacept (ABA) oraz rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*). Rytuksymab wymieniany jest w wytycznych EULAR 2016, SFR 2014 oraz CRA 2012, natomiast jego

²⁰ według wytycznych EULAR 2016 do czynników złego rokowania należą m.in.: umiarkowana do ciężkiej aktywności choroby (pomimo leczenia csDMARDs), wysoki poziom markerów zapalnych, wysoki poziom autooprzeciwciał RF i/lub ACPA, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków csDMARDs.

zastosowanie jest ograniczone przez niektóre wytyczne wyłącznie do chorych z przeciwwskazaniami do stosowania innych bDMARDs (SFR 2014) lub u chorych ze stwierdzoną obecnością czynnika reumatoidalnego (CRA 2012). Spośród bDMARDs w pierwszej kolejności zaleca się podawanie inhibitorów TNF-alfa (ACR 2015, CRA 2012). Terapie bDMARDs zaleca się stosować w skojarzeniu z MTX, jednakże takie leki jak: ADA, ETA, CTP i TCZ dopuszczone są również do stosowania w monoterapii (NICE 2016b, GSR 2014). Dodanie do csDMARDs terapii bDMARDs zalecane jest przede wszystkim u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs (GSR 2014, CRA 2012).

Nieskuteczność pierwszego leku z grupy bDMARDs/tsDMARDs stanowi wskazanie do zamiany leku na inny z tej samej grupy lub na inny lek o odmiennym mechanizmie.

Według wytycznych ELUAR, brak jest obecnie dowodów naukowych pozwalających na jednoznaczne określenie warunków kontynuowania lub **zakończenia leczenia u chorych**, u których stwierdzono remisję (uzyskanie wyniku wskaźnika SDAI $\leq 3,3$ pkt lub remisję wg Boolean'a definiowaną jako redukcję objawów choroby do stwierdzenia występowania u chorego ≤ 1 tkliwego stawu, ≤ 1 obrzękniętego stawu, redukcję stężenia CRP ≤ 1 mg/dl oraz uzyskanie wyniku wg ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego ≤ 1 pkt (w skali od 0-10 punktów) [4]). Zaleca się, aby ewentualne zakończenie terapii rozważać jedynie w przypadku uzyskania utrwalonej remisji, definiowanej jako remisja utrzymująca się przez kilka miesięcy (zalecenia polskie z 2012 roku odnoszą się do 12 miesięcy).

W poniższej tabeli zaprezentowano opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu chorych na RZS.

Tabela 9.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z RZS

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Chorzy po ustaleniu rozpoznania		
<i>EULAR 2016</i>	MTX	MTX zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A] Zaleca się szybkie osiągnięcie dawki 25-30 mg, utrzymane przez 8-12 tygodni, razem z suplementacją kwasu foliowego.
<i>ACR 2015</i>		Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii (z lub bez GKS) względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – umiarkowana/wysoka (terapia 2/3 lekami); Poziom rekomendacji – warunkowa] Chorzy z RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem tofacytynibu lub względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – wysoka/umiarkowana (tofacytynib / terapia skojarzona); Poziom rekomendacji – warunkowa]
<i>NICE 2015</i>		MTX w skojarzeniu z innym lekiem DMARDs jako terapia I wyboru z krótkoterminową terapią dodaną GKS. W przypadku przeciwwskazań do politerapii zaleca się monoterapię DMARDs.
<i>GSR 2014</i>		MTX w dawce 15 mg/tydzień zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1]
<i>SFR 2014</i>		MTX zalecany jako terapia I wyboru. Optymalną dawkę należy osiągnąć w czasie maksymalnie 4-8 tygodni. [Siła dowodów – A]
<i>CRA 2012</i>		MTX zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do chorego. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – A]. Lek należy podawać doustnie (p.o., łac. <i>per os</i>), a dawkowanie należy stopniowo zwiększać w celu szybkiego osiągnięcia maksymalnej dawki 25 mg/tydzień. W przypadku przeciwwskazania do stosowania p.o., lek należy podać parenteralnie. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] MTX powinien stanowić lek podstawowy w przypadku terapii skojarzonej z innym csDMARDs, jeżeli nie występują przeciwwskazania do jego stosowania. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]
<i>Zalecenia polskie 2012</i>		MTX zalecany jako terapia I wyboru (p.o. w dawce 20-30 mg, dawkowanie początkowe: 10-15 mg/tydzień, z zalecaną suplementacją kwasu foliowego 5 mg/tydzień).
<i>EULAR 2016</i>		Inne leki z grupy csDMARDs

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
GSR 2014	(LEF, SSZ, sole złota)	LEF lub SSZ stanowi odpowiednią alternatywę w przypadku braku możliwości zastosowania MTX. Brak dowodów na wyższość stosowania politerapii względem monoterapii w ramach I linii leczenia. [Siła dowodów – 1]
SFR 2012		LEF lub SSZ stanowi odpowiednią alternatywę w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub wczesnej nietolerancji MTX. [Siła dowodów – A]
Zalecenia polskie 2012		Zalecane csDMARDs w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX: LEF p.o. (100 mg/dobę przez 3 dni, następnie 20 mg/tydzień), SSZ p.o. (1 g, 2 razy/dobę, maksymalnie 3g/dobę), sole złota domięśniowo (lek Tauredon®, początkowo 10 mg/tydzień, następnie 25-50 mg/tydzień, do łącznej dawki 1 g). Stosowanie csDMARDs jest zalecane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu.
CRA 2012	Terapia skojarzona csDMARDs	Terapię skojarzoną kilkoma lekami csDMARDs należy rozważyć u chorych z czynnikami złego rokowania, z umiarkowanym do ciężkim nasileniem choroby lub u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – B] Terapia skojarzona LEF z MTX powinna być prowadzona ze szczególną ostrożnością, z uwagi na ryzyko toksyczności (zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz wątroby) [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A], przy braku dodatkowego efektu terapeutycznego względem innych terapii skojarzonych csDMARDs. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – A]
CRA 2012	bDMARDs	Stosowanie bDMARDs z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych csDMARDs z wysoką aktywnością choroby i występowaniem czynników złego rokowania może stanowić opcję terapeutyczną u wybranych chorych w sytuacjach szczególnych. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]
Zalecenia polskie 2012	Leki przeciwmalaryczne	Leki przeciwmalaryczne: chlorochina p.o. (250 mg/dobę, przez 5 dni w tygodniu), hydroksychlorochina p.o. (200 mg/dobę) mogą mieć zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania csDMARDs oraz u chorych z niewielkim nasileniem choroby.
EULAR 2016	GKS	Krótkotrwałą terapię GKS można rozważyć u chorych w momencie rozpoczynania lub zmiany csDMARDs (lekarz dokonuje wyboru pod względem dawkowania oraz drogi podania GKS). Jednakże GKS należy odstawić tak szybko jak jest to możliwe z uwzględnieniem odpowiedniego schematu redukcji dawki. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
ACR 2015		Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby, pomimo stosowania csDMARDs. [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2015		GKS (p.o., domięśniowo lub dostawowo) jako krótkoterminowa terapia dodana do leczenia skojarzonego MTX + inny lek z grupy DMARDs lub jako terapia dodana w przypadku zaostrzeń choroby.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
GSR 2014		GKS (niskie do umiarkowanie wysokie dawki) zalecane są jako terapia dodana do indukcyjnej terapii csDMARDs. [Siła dowodów – 1]
SFR 2014		GKS mogą być dodatkowo zastosowane w ramach terapii pomostowej w czasie gdy terapia DMARDs nie osiągnęła pełnego efektu. Powinny być stosowane w możliwie najmniejszych dawkach, nie dłużej niż przez 6 miesięcy [Siła dowodów – B]
CRA 2012		GKS zalecane do stosowania jako terapia dodana do DMARDs. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji A] GKS mogą stanowić opcję w leczeniu zaostrzeń choroby, w ramach terapii pomostowej w czasie gdy terapia DMARDs nie osiągnęła pełnego efektu. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D] Zaleca się stosowanie możliwie najmniejszych dawek GKS przez jak najkrótszy czas. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]
Zalecenia polskie 2012		Do każdej stosowanej terapii można dołączyć stosowanie GKS. Skuteczność stwierdza się już przy niskich dawkach <10 mg/dobę. Alternatywnie można rozważyć wyższe dawki podawanie w krótkich odstępach czasu. Podczas terapii GKS należy rozważyć ich liczne działania niepożądane.
Chorzy po niepowodzeniu csDMARDs		
EULAR 2016	csDMARDs	Inne leki z grupy csDMARDs (zmiana leku lub terapia dodana) zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem I leku csDMARDs u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]
ACR 2015		Terapia skojarzona z innymi csDMARDs (z lub bez MTX) zalecana u chorych z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – niska] lub u chorych z RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej] [Poziom rekomendacji – silna]
GSR 2014		Terapia skojarzona z innymi csDMARDs (LEF, SSZ+hydroksychlorochina) zalecana jest w przypadku nieskuteczności monoterapii lekiem pierwszego wyboru z tej grupy, u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – 2] Alternatywnie można rozważyć terapie solami złota, hydroksychlorochiną, cyklosporyną A lub azatiopryną lub też MTX+cyklosporyną, jednakże leki te nie są wymieniane jako głównie zalecane.
SFR 2014		Inne leki z grupy csDMARDs (zmiana leku – LEF/SSZ lub terapia dodana – MTX/SSZ/hydroksychlorochina) zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem I leku csDMARDs u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – D]
Zalecenia polskie 2012		U chorych, u których nie występują czynniki złego rokowania, powinno się zastosować kolejny csDMARDs lub rozpocząć leczenie skojarzone (z lub bez GKS). Zalecane csDMARDs: MTX, LEF, SSZ, sole złota (lek Tauredon®).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
EULAR 2016	bDMARDs +csDMARDs	U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs. [Siła dowodów – 1a/1b; Poziom rekomendacji – A] Za terapie standardowo podawane chorym w praktyce klinicznej uznaje się bDMARDs. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D] Zalecane bDMARDs: inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, ETA, GOL, INF), ABA, TCZ, RTX.
NICE 2016b		ABA, ADA, ETA, INF, CTP, GOL lub TCZ jest zalecany jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z MTX, w leczeniu chorych z ciężkim nasileniem RZS (DAS28 >5,1) i niepowodzeniem terapii skojarzonej leków csDMARDs. ADA, ETA, CTP i TCZ mogą być stosowane w monoterapii, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX. Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby po 6 miesiącach.
ACR 2015		bDMARDs – inhibitory TNF-alfa lub leki o innym mechanizmie działania (z lub bez MTX) – zalecane w przypadku niepowodzenia monoterapii csDMARDs [Siła dowodów – niska (chorzy z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania) lub umiarkowana do bardzo niskiej (chorzy z RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania); Poziom rekomendacji – silna]; Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): preferowana terapia inhibitorami TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytynibu w monoterapii (z lub bez MTX). [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
GSR 2014		Zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs, u chorych: * ze złym rokowaniem [Siła dowodów – 5]; * po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs w monoterapii lub w skojarzeniu [Siła dowodów – 1]. Rozpatrywane leki bDMARDs: ABA, ADA, CTP, ETA, GOL, INF, TCZ. W przypadku przeciwwskazań do MTX, ADA, CTP oraz ETA można zastosować w monoterapii. Alternatywnie rozważyć można zastosowanie anakinry+MTX jednakże terapia ta nie jest wymieniana wśród głównych zaleceń.
SFR 2014		U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego csDMARDs z bDMARDs – inhibitory TNF-alfa, ABA, TCZ lub RTX. [Siła dowodów – D] RTX zalecany jest jedynie w przypadku przeciwwskazań do innych bDMARDs. Zaleca się leczenie skojarzone bDMARDs z MTX. [Siła dowodów – A]
BSR/BHPR 2013		TCZ w skojarzeniu z MTX jest zalecany do stosowania w przypadku nieskuteczności MTX (z niestwierdzoną nietolerancją MTX). [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B] TCZ w monoterapii zalecany jest do stosowania w przypadku nietolerancji MTX. [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B]
CRA 2012		bDMARDs zalecane są u chorych:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieskutecznie leczonych csDMARDs w monoterapii, z wysoką aktywnością choroby i występowaniem czynników złego rokowania – preferowane inhibitory TNF-alfa [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]; ⊗ po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs (w tym MTX, o ile nie ma przeciwwskazań) stosowanych w monoterapii lub politerapii przez co najmniej 3 miesiące [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]. <p>MTX jako terapia dodana jest zalecana w celu wzmocnienia działania bDMARDs. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] Zaleca się stosowanie bDMARDs z grupy inhibitorów TNF-alfa, ABA lub TCZ. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] RTX zalecany jest w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p>
Zalecenia polskie 2012		Zaleca się bDMARDs w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: inhibitorami TNF-alfa: ADA podskórnym (s.c., łac. <i>subcutaneous</i>) (40 mg co drugi tydzień), CTP s.c. (400 mg 0. i 2. tyg., następnie co 4 tyg.), ETA s.c. (50 mg/tydzień), GOL s.c. (50 mg/miesiąc), INF dożylnie (i.v., łac. <i>intravenous</i>) (3 mg/kg/tydzień w 0., 2., 6. tyg., następnie co 8 tyg.; wyłącznie w skojarzeniu z MTX) u chorych ze złym rokowaniem.
NICE 2017	tsDMARDs +csDMARDs	U chorych z ciężkim nasileniem choroby (DAS28 >5,1 pkt) rekomenduje się terapię BAR w skojarzeniu z MTX. BAR może być stosowany w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej odpowiedzi wg kryteriów EULAR po 6 miesiącach leczenia.
EULAR 2016		U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego tsDMARDs z csDMARDs. Zalecane tsDMARDs: baricytynib, tofacytynib. [Siła dowodów – 1b; Poziom rekomendacji – A] Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że skuteczność BAR względem inhibitorów TNF-alfa może być wyższa.
ACR 2015		tsDMARDs – tofacytynib (z lub bez MTX) – w przypadku niepowodzenia monoterapii csDMARDs [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – silna] – chorzy z RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania.
ACR 2015	GKS	Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby, pomimo stosowania bDMARDs. [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas w przypadku rzutów choroby. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
Chorzy po niepowodzeniu bDMARDs/tsDMARDs		
NICE 2017	tsDMARDs +csDMARDs	U chorych z ciężkim nasileniem choroby (DAS28 >5,1 pkt) oraz z przeciwwskazaniami do stosowania RTX, rekomenduje się terapię BAR w skojarzeniu z MTX.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<p>BAR może być stosowany w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej odpowiedzi wg kryteriów EULAR po 6 miesiącach leczenia.</p>
EULAR 2016	bDMARDs / tsDMARDs	<p>W przypadku niepowodzenia bDMARDs/tsDMARDs zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ alternatywnego bDMARDs: ADA, CTP, ETA, GOL, INF, ABA, TCZ, RTX; ⊗ alternatywnego tsDMARDs: tofacytynib, baricytynib. <p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa można rozważyć zastosowanie innego leku z tej grupy.</p> <p>W przypadku nieskuteczności 2 inhibitorów TNF-alfa należy rozpocząć terapię lekiem o odmiennym mechanizmie działania.</p> <p>[Siła dowodów – 1a/5 (bDMARDs/tsDMARDs); Poziom rekomendacji – A/D (bDMARDs/tsDMARDs)]</p>
ACR 2015	csDMARDs + bDMARDs	<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa – zaleca się skojarzenie 1 lub 2 leków z grupy csDMARDs z bDMARDs (inhibitory TNF-alfa) względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>[Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna]</p>
		<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w monoterapii – preferowany inny niż TNF-alfa bDMARDs (z lub bez MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ względem innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa (z lub bez MTX) [Siła dowodów – niska do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – warunkowa]; ⊗ względem tofacytynibu (z lub bez MTX) [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].
	bDMARDs / tsDMARDs + csDMARDs/	<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowany inny bDMARDs z grupy leków innych niż inhibitory TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytynibu (z lub bez MTX) [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]; ⊗ preferowany tofacytynib (z lub bez MTX) względem dodawania kolejnych inhibitorów TNF-alfa, jeżeli bDMARDs o odmiennym działaniu niż inhibitory TNF-alfa nie mogą zostać zastosowane [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]. <p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia co najmniej 1 lekiem bDMARDs z grupy inhibitorów TNF-alfa oraz co najmniej 1 lekiem o odmiennym mechanizmie działania – preferowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w pierwszej kolejności bDMARDs inny niż inhibitor TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytynibu; ⊗ przy utrzymującej się nieskuteczności – tofacytynib (z lub bez MTX) względem kolejnego inhibitora TNF-alfa. <p>[Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
GSR 2014	sDMARDs + bDMARDs	W przypadku niepowodzenia 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zastosowanie alternatywnego inhibitora TNF-alfa lub innego leku bDMARDs: ABA, RTX lub TCZ z MTX. [Siła dowodów – 2] Rozpatrywane leki bDMARDs: ABA, RTX, inhibitory TNF-alfa, TCZ. W przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, ETA, CTP lub TCZ można zastosować w monoterapii.
GSR 2014	Inne leki DMARDs / immunoterapie	W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do powszechnie zalecanych leków, należy rozważyć u chorych zastosowanie innych leków z grupy DMARDs lub terapii immunologicznych. [Siła dowodów – 5]
SFR 2014	csDMARDs + bDMARDs	W przypadku niepowodzenia bDMARDs zaleca się zastosowanie alternatywnego bDMARDs. W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa można rozważyć zastosowanie innego leku z tej grupy lub terapię lekiem o odmiennym mechanizmie działania. [Siła dowodów – A]
CRA 2012	csDMARDs + bDMARDs	W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa stosowanego w monoterapii, zaleca się dodanie MTX do terapii. [Siła dowodów – II; Poziom rekomendacji – B]
		W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa [Siła dowodów – I/II; Poziom rekomendacji – B]; ⊗ innego leku bDMARDs (ABA, TCZ, RTX) [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – B].
		W przypadku nieskuteczności leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ABA lub TCZ [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]; ⊗ RTX – w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A].
		W przypadku nieskuteczności 2 leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się zmianę na bDMARDs o odmiennym mechanizmie działania: ABA, RTX lub TCZ. [Siła dowodów – II/IV; Poziom rekomendacji – C]
	Inne leki DMARDs / leki eksperymentalne	W przypadku nieskuteczności ABA, TCZ lub RTX rozważyć należy zmianę na inny lek z grupy bDMARDs lub na csDMARDs uprzednio niestosowane lub rozpoczęcie terapii eksperymentalnej. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]
Zalecenia polskie 2012	bDMARDs + csDMARDs	W przypadku nieskuteczności bDMARDs zaleca się zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ alternatywnego inhibitora TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: ADA, CTP, ETA, GOL, INF (wyłącznie w skojarzeniu z MTX);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<p>⊗ leku biologicznego o innym mechanizmie działania: ABA (10 mg/kg/tydzień, w 0., 2. tyg., następnie co 4 tyg.; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX lub innymi csDMARDs), RTX i.v. (2 wlewy 1000 mg co 14 dni; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX), TCZ i.v. (8 mg/kg co 4 tyg.).</p>
NICE 2010/ NICE 2011/ NICE 2012/ NICE 2016a		<p>RTX+MTX zalecany jest w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa u chorych z ciężką aktywnością choroby (terapia nie częściej niż co 6 miesięcy, kontynuowana tylko w przypadku poprawy w skali DAS28 o co najmniej 1,2 pkt).</p> <p>Inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, INF, GOL lub ETA), ABA lub TCZ w skojarzeniu z MTX zalecane są w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa u chorych z ciężką aktywnością choroby oraz, u których niemożliwe jest zastosowanie RTX z uwagi na przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez RTX.</p> <p>ADA, CTP lub ETA są zaleca do stosowania w monoterapii w przypadku gdy terapia RTX+MTX jest niemożliwa z uwagi na przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez MTX.</p> <p>ABA, ADA, CTP, ETA, INF powinny być stosowane jedynie przy uzyskaniu odpowiedniej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii.</p>
ACR 2015	GKS	<p>Chorzy z RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie krótkoterminowej terapii GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby / rzutów choroby, pomimo stosowania csDMARDs czy bDMARDs. [Siła dowodów – umiarkowana do wysokiej / bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
NICE 2015		<p>Długoterminowe stosowanie GKS można rozważyć jedynie w przypadku rozważenia ryzyka z tym związanego i przy braku innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania (w tym bDMARDs).</p>
Chorzy po uzyskaniu remisji / odpowiedzi na leczenie		
EULAR 2016	DMARDs	<p>Stopniowe odstawienie leków bDMARDs zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, po odstawieniu GKS. W szczególności gdy terapia bDMARDs jest skojarzona z csDMARDs. [Siła dowodów – 2b; Poziom rekomendacji – B]</p> <p>Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków sDMARDs może być rozważane w przypadku chorych z utrwaloną remisją. [Siła dowodów – 4; Poziom rekomendacji – C]</p>
ACR 2015		<p>Nie zaleca się całkowitego odstawienia wszystkich terapii stosowanych w leczeniu RZS.</p> <p>Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków bDMARDs lub tofacytynibu zaleca się w przypadku stwierdzonej u chorego remisji. [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p> <p>Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków csDMARDs może być rozważane w przypadku chorych z remisją. [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
NICE 2015		Stopniowa redukcja dawki csDMARDs/bDMARDs do stabilnego poziomu umożliwiającego kontrolę aktywności choroby, zalecana jest w przypadku uzyskania utrzymujących się oraz satysfakcjonujących efektów terapeutycznych.
GSR 2014		Stopniowe odstawienie leków DMARDs zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – 5]
SFR 2014		Stopniowe odstawienie leków bDMARDs zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, po odstawieniu GKS (lub zmniejszeniu dawki do ≤ 5 mg/dobę). [Siła dowodów – B] Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków csDMARDs może być rozważane w przypadku chorych z utrwaloną remisją w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – C]
CRA 2012		Stopniowe zmniejszenie dawkowania bDMARDs oraz csDMARDs rozważyć można w przypadku uzyskania utrzymującej się remisji po przerwaniu stosowania GKS oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]
Zalecenia polskie 2012		Stopniowe odstawienie bDMARDs i/lub csDMARDs można rozważyć w przypadku chorych z utrwaloną remisją (utrzymująca się przez 12 miesięcy) po skutecznym odstawieniu GKS. W pierwszej kolejności zaleca się stopniowo odstawiać bDMARDs, natomiast odstawianie lub zmniejszenie dawkowania DMARDs można rozpocząć po uzyskaniu długotrwałej remisji.

Zródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

Wytyczne EULAR 2016 [105]:

Siła dowodów:

1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych

1b – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego

2b – dowody pochodzące z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego

4 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie

5 – (nie podano objaśnienia dla tego poziomu siły dowodów)

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1

B – rekomendacja oparta na dowodach o sile 2 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1

C – rekomendacja oparta na dowodach o sile 3 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 lub 2

D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 4 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 2 lub 3

Wytyczne ACR 2015:

Poziom rekomendacji:

Silna – w oparciu o pewną opinię panelu ekspertów w ocenie oczekiwanych efektów przewyższających niepożądane skutki (rekomendacja odpowiednia dla znaczącej większości chorych, nieodpowiednia jedynie dla niewielkiej części chorych)

Warunkowa – ocena oczekiwanych efektów prawdopodobnie przewyższa skutki niepożądane (rekomendacja odpowiednia dla większej części chorych, może być nieodpowiednia dla niektórych chorych)

Wytyczne GSR 2014 / SFR 2014:

Siła dowodów:

1/A – dowody pochodzące z przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych lub badań na pojedynczych chorych

2/B – dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych lub badań obserwacyjnych z widocznymi efektami zdrowotnymi

3/C – dowody pochodzące z nierandomizowanych badań kohortowych lub z przedłużeń badań

4/D – dowody pochodzące z badań typu serie przypadków, badań kliniczno-kontrolnych lub badań z historyczną grupą kontrolną

5/E – dowody oparte na mechanizmie działania leku

Wytyczne BSR/BHPR 2013:

Siła dowodów:

1++ – dowody pochodzące z metaanaliz wysokiej jakości, przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych lub randomizowanych badań klinicznych o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego

1+ – dowody pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych lub randomizowanych badań klinicznych o niskim ryzyku błędu systematycznego

2++ – dowody pochodzące z przeglądu systematycznego badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych wysokiej jakości lub badań kliniczno-kontrolnych, kohortowych wysokiej jakości o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego, przypadkowego lub błędu spowodowanego przez czynnik zakłócający

Poziom rekomendacji:

B – rekomendacja oparta na dowodach o sile 2++, bezpośrednio odpowiadających populacji docelowej, przedstawiających spójne wyniki lub z ekstrapolacji dowodów o sile 1++ lub 1+

Wytyczne CRA 2012:

Siła dowodów:

I – dowody pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych lub badań randomizowanych

II – dowody pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań obserwacyjnych (kohortowych, kliniczno-kontrolnych) lub badań obserwacyjnych lub dowody pochodzące z analizy podgrup / analizy *post-hoc* z badań randomizowanych

IV – opinia ekspercka

Poziom rekomendacji:

A – silna rekomendacja – bezpośrednie dowody o sile I

B – umiarkowana rekomendacja – bezpośrednio dowody o sile II lub ekstrapolacja dowodów o sile I

C – słaba rekomendacja – bezpośrednio dowody o sile III lub ekstrapolacja dowodów o sile II

D – rekomendacja oparta na konsensusie jako opinia ekspertów oparta na bardzo ograniczonych dowodach naukowych

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W leczeniu chorych na RZS stosuje się: farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencje chirurgiczne [94].

Podstawą leczenia RZS są leki modyfikujące przebieg choroby, które łagodzą objawy zapalenia oraz zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie. Wybór leku zależy od aktywności i czasu trwania choroby, czynników rokowniczych oraz przeciwwskazań, działań niepożądanych, wymogów co do monitorowania leczenia i dostępności leków [95]. W pierwszej linii stosowane są **csDMARDs** (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, związki złota, cyklosporyna, azatiopryna, D-penicylamina), a w przypadku niewystarczającej skuteczności lub nieakceptowalnych działań niepożądanych – **bDMARDs** (np. infliksymab, adalimumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab) [95].

Jako leki wspomagające, często jeszcze przed rozpoczęciem leczenia csDMARDs stosowane są **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**, które podaje się wyłącznie w celu doraźnego opanowania podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia. W razie przeciwwskazań lub nietolerancji można stosować paracetamol i/lub słabe opioidy [97]. W Polsce finansowane ze środków publicznych są następujące NLPZ: diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, naproksen, nabumeton [95].

Glikokortykosteroidy (w postaci tabletek tj. prednizon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon oraz zawiesiny lub roztworu do wstrzyknięć – betametazon, metyloprednizolon) stosowane są wyłącznie w celu doraźnego opanowania podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalnych. Zastosowanie glikokortykosteroidów uważa się za uzasadnione zastosowanie gdy choroba (lub jej zaostrzenie) zajmuje tylko jeden staw lub kilka stawów oraz gdy utrzymują się ciężkie dolegliwości, pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub gdy leki te są przeciwwskazane. Do GKS najczęściej stosowanych u chorych z RZS należą metyloprednizolon i prednizon [95].

Dodatkowo w przypadku bólu ostrego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu podawane są najczęściej **analgetyki** nieopiodowe (paracetamol, NLPZ, kortykosteroidy). W przypadku uzyskania niepełnej kontroli bólu, wystąpienia nietolerancji, przeciwwskazań do stosowania NLPZ lub bólu o nasileniu ciężkim stosowane są leki opioidowe, jak również analgezja

multimodalna - paracetamol lub NLPZ z opioidami lub techniki znieczulenia miejscowego, w zależności od indywidualnych wskazań [96].

Aktualnie w Polsce leczenie chorych z RZS po niepowodzeniu terapii csDMARDs odbywa się w ramach Programu lekowego: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) – Załącznik B.33*. Lekami finansowanymi w ramach Programu lekowego B.33 są inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, ETA, GOL i INF), TCZ, RTX (finansowany dopiero po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania co najmniej jednego z ww. leków biologicznych). Wymienione leki należy stosować w skojarzeniu z MTX (p.o. lub s.c.), a jeżeli występują przeciwwskazania do stosowania MTX, należy rozważyć podawanie ADA, CTP, ETA lub TCZ łącznie z SSZ lub LEF.

Kryteria kwalifikacji do tego programu obejmują m.in.:

- ⊕ **niepowodzenie terapii co najmniej 2 lekami** modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi, tj.: MTX, LEF, SSZ oraz leki antymalaryczne, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii skojarzonej (w tym po niepowodzeniu terapii MTX p.o lub s.c.);
- ⊕ **dużą aktywność choroby** – wynik w skali DAS 28 >5,1 lub w skali DAS >3,7 lub w skali SDAI >26.

Chorzy o umiarkowanej aktywności RZS (DAS 28 >3,2) mogą zostać włączeni do programu tylko gdy u chorego odnotowano nawrót aktywnej choroby po zaprzestaniu podawania substancji czynnej leku biologicznego. Zgodnie z kryteriami programu pacjent jest włączany do **ponownego leczenia** substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.

Podsumowując, obecnie w Polsce leki finansowane w ramach *Programu lekowego Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, w tym produkt leczniczy Humira® (adalimumab) mogą być zastosowane w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (uprzednio nieleczonych terapią biologiczną) wyłącznie w przypadku dużej aktywności choroby, udokumentowanej w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy.

Zatem chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), nie kwalifikują do otrzymania w ramach terapii refundowanej inhibitorów TNF, TCZ, czy RTX. Najprawdopodobniej kontynuują oni stosowanie csDMARDs (u chorego podaje się inny csDMARDs lub dodaje do terapii kolejny lek z tej grupy). W celu utrzymania kontroli choroby u tych chorych prawdopodobnie wspomagająco stosowane są także glikokortykosteroidy [109].

4. Interwencja – adalimumab

Opis interwencji został wykonany na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira®* [21].

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Ltd. Lek Humira® dostępny jest w dawce 40 mg/0,8 ml lub 40 mg/0,4 ml w postaci: roztworu do wstrzykiwań (do stosowania u dzieci), roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej i roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

4.1. Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Humira® wskazany jest w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca oraz w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Ponadto produkt leczniczy Humira® wskazany jest w leczeniu:

- ⊕ młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów:
 - ⊕ wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów;
 - ⊕ zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- ⊕ osiowej spondyloartropatii:
 - ⊕ zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);

- ⊗ osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa);
- ⊗ łuszczykowego zapalenia stawów;
- ⊗ łuszczyca;
- ⊗ łuszczyca zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży;
- ⊗ ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych;
- ⊗ choroby Leśniowskiego-Crohna;
- ⊗ choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- ⊗ wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- ⊗ zapalenia błony naczyniowej oka.

W dokumencie *CHMP 2017* [22] zamieszczono informację o przyznaniu nowego wskazania dla produktu leczniczego Humira® tj. w leczeniu przewlekłego, nieinfekcyjnego ZBN u dzieci. W dokumencie *CHMP 2017a* [23] przedstawiono natomiast informację o rejestracji produktu leczniczego Humira® we wskazaniu: łuszczyca paznokci o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do rozpoczęcia terapii układowej. W obu dokumentach wskazano na konieczność aktualizacji ChPL i ulotki w związku z nowymi wskazaniami.

4.2. Działanie leku

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) adalimumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), kod ATC: L04AB04.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z czynnikiem TNF oraz neutralizacji biologicznej czynności TNF przez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 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.

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem leczniczym Humira® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt leczniczy Humira® jest wskazany. Chorzy leczeni produktem leczniczym Humira® powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem leczniczym Humira® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego np. kortykosteroidami i/(lub) lekami immunomodulującymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego 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 produktem leczniczym Humira® należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia produktem leczniczym Humira® można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych.

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.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Przerwanie podawania leku

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie.

Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania produktu leczniczego Humira®, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej spowodowało taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa był podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

Chorzy w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Humira® w tych populacjach chorych. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów produkt leczniczy Humira® należy stosować w skojarzeniu z metotreksatem. Produkt leczniczy Humira® można stosować także w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Humira® stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Produkt leczniczy Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

4.4. Przeciwwskazania

Spośród przeciwwskazań do stosowania adalimumabu wymienia się:

- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - ⊗ czynną gruźlicę lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne;
-

- ⊕ umiarkowaną i ciężką niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA²¹).

4.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu jak najdokładniejszego ustalenia, jakie biologiczne produkty lecznicze zastosowano, należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Humira®. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem leczniczym Humira® nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U chorych narażonych na gruźlicę i chorych, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Humira®. Chorych, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu leczniczego Humira® należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu leczniczego Humira® u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze

²¹ NYHA, ang. *New York Heart Association* – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca

schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla chorego. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub chorych z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Humira®.

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się

z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Humira®, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Humira®, należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych produktem leczniczym Humira® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu leczniczego Humira® ponownie rozwinęła się gruźlica.

Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie / utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Humira®. U tych chorych rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U chorych, przewlekłych nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*) – takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV, otrzymujących antagonistę TNF, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira®, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu leczniczego Humira®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu leczniczego Humira®, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Humira® rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Humira®. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu leczniczego Humira®. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Humira® i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem leczniczym Humira® nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Humira® do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu leczniczego Humira® wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu leczniczego Humira®. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®.

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie produktem leczniczym Humira® po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u tych chorych.

Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą fotochemioterapii klasycznej, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Humira®. U chorych leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla.

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u chorych z POChP oraz u chorych – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, chorych z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub

pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub chorych z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu leczniczego Humira® zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym produkt leczniczy Humira® należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Humira® u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira®.

Chorzy leczeni produktem leczniczym Humira® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U

chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Humira® u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Produkt leczniczy Humira® jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Humira® u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem leczniczym Humira® może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem leczniczym Humira® na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem leczniczym Humira® u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu kwasowi deoksyrybonukleinowemu jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem leczniczym Humira®.

Równoczesne podawanie bDMARDs lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinrą i abataceptem) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego

należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem leczniczym Humira® należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt leczniczy Humira® nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Chorzy w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem leczniczym Humira® chorych powyżej 65. r.ż. (3,7%) była większa, niż u chorych poniżej 65. r.ż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

4.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu leczniczego Humira® u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u chorych przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt leczniczy Humira® podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu leczniczego Humira® bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu adalimumabu i anakinry oraz adalimumabu i abataceptu.

4.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym. Stosowanie środków zapobiegania ciąży przez mężczyzn i kobiety

Kobietom w wieku rozrodczym bezwzględnie zaleca się stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Humira®.

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Humira® w okresie ciąży są ograniczone. W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu.

Ze względu na hamujące działanie na TNF-alfa, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczone w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu. Ponieważ ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Humira®.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.8. Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Nosicielei HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu dokładnie należy monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

4.9. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Humira® jest finansowany w Polsce we wskazaniach innych niż rozpatrywane w niniejszym raporcie, w ramach następujących *Programów lekowych*:

- ⊗ *leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)²²;*
- ⊗ *leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50);*
- ⊗ *leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);*
- ⊗ *leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45);*
- ⊗ *leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) [46].*

²² Obecnie chorzy uprzednio nieleczeni bDMARDs kwalifikowani są do programu włącznie w przypadku dużej aktywności RZS

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach proponowanego zmienionego *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.

Szczegółowy opis proponowanych zmian w zapisach programu lekowego przedstawiono w Załączniku 10.1.

4.10. Umiejscowienie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym

W odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawionych w rozdziale 3.7.1, wskazano, że u chorych na RZS ścieżka terapeutyczna zależna jest m.in. od obecności tzw. czynników złego rokowania, do których według wytycznych EULAR 2016 należy m.in.: umiarkowana/ciężka aktywność choroby (pomimo leczenia csDMARDs), wysoki poziom markerów zapalnych, wysoki poziom autooprzeciwciał RF i/lub ACPA, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków csDMARDs.

W sytuacji stwierdzenia występowania czynników złego rokowania, po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs wytyczne wskazują na włączenie do terapii leków biologicznych (EULAR 2016, NICE 2016b, ACR 2015, GSR 2014, SFR 2014, CRA 2012, Zalecenia polskie 2012). Wytyczne ACR 2015 nie ograniczają stosowania bDMARDs po niepowodzeniu monoterapii csDMARDs wyłącznie do chorych ze złym rokowaniem.

Należy także zauważyć, że w publikacji *Deighton 2010* [19] wskazano, że w 2009 roku wytyczne BSR/BHPR zostały zaktualizowane i zarekomendowano w nich zastosowanie terapii lekami biologicznymi u dorosłych chorych na RZS poddanych leczeniu co najmniej 2 lekami z grupy DMARDs (w tym metotreksatem), u których wskaźnik DAS 28 wynosi >3,2 i u których występują co najmniej 3 obrzęknięte lub tkliwe stawy. W publikacji wskazano, iż w opinii Grupy Roboczej ds. wytycznych BSR to właśnie obecność 3 obrzękniętych lub tkliwych stawów powinna być kryterium do rozpoczęcia terapii biologicznej a nie wynik wskaźnika DAS 28, a na zasadność obniżenia kryterium wskaźnika DAS 28 wskazują m.in. wyniki badań obserwacyjnych, według których u chorych z umiarkowaną postacią RZS występuje progresja radiologiczna, obniżona sprawność funkcjonalna czy utrata produktywności na poziomie

zbliżonym do chorych z większą aktywnością choroby. W publikacji wskazano także, że analiza baz danych wskazuje, że im niższy wynik w skali DAS28 w chwili rozpoczęcia terapii tym prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji choroby jest większe. Ponadto dane z rejestru BSR wskazują na porównywalną skuteczność leczenia biologicznego u chorych z umiarkowaną i dużą aktywnością RZS.

4.11. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RZS

4.11.1. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Humira (adalimumab)²³ w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊕ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.awmsg.org/>;
- ⊕ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊕ HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊕ NICE – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊕ PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.health.gov.au/>;
- ⊕ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

²³ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji finansowych wydanych dla adalimumabu w leczeniu chorych na RZS.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Adalimumab	NICE	2016 [109]
	CADTH	2005 [102]
	AWMSG	2004 [100]
	HAS	2004 [108]
	PBAC	2003 [116]
	SMC	2003 [118]

W 2016 roku NICE wydał pozytywną rekomendację dla adalimumabu stosowanego w skojarzeniu z MTX w leczeniu chorych na RZS o ciężkim stopniu aktywności chorych (DAS 28 >5,1) gdy odpowiedź na csDMARDs nie była wystarczająca. Komitet uznał, iż terapia ADA jest efektywna kosztowo w leczeniu chorych na RZS o ciężkim stopniu aktywności. Komitet wskazał, iż istnieje grupach chorych z niższą aktywnością choroby, u których skuteczność terapii csDMARDs nie jest wystarczająca i którzy wymagają stosowania glikokortykosteroidów by utrzymać kontrolę choroby. Chorzy Ci oczekują dostępu do terapii biologicznej, ponieważ obecnie jedynym sposobem na otrzymanie leków biologicznych jest w ich przypadku odstawienie glikokortykosteroidów i zwiększenie aktywności RZS. Komitet wskazał jednak, iż przy zaproponowanych cenach leków biologicznych terapia ADA w populacji chorych z umiarkowanym RZS nie została uznana za efektywną kosztowo.

CADTH także wydał pozytywną rekomendację dla adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lub brak tolerancji leczenia, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem i leflunomidem). W 2004 roku AWMSG wydał pozytywną rekomendację dla adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne RZS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności, gdy odpowiedź na csDMARDs, w tym metotreksat, jest niewystraszająca. W 2004 roku pozytywną rekomendację wydał także HAS zalecając umieszczenie adalimumabu na liście leków refundowanych i liście leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach. W uzasadnieniu wskazano, że RZS jest poważną i wyniszczającą chorobą a rzeczywista korzyść z zastosowania adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych na

reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności, gdy odpowiedź na DMARDs, w tym metotreksat, jest niewystraczająca, jest znaczna.

W 2003 roku PBAC wydał pozytywną rekomendację dla adalimumabu w leczeniu chorych na RZS, na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem etanerceptu. Pozytywną rekomendację dla ADA w leczeniu chorych na RZS wydał też w 2003 roku SMC.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych na RZS

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Adalimumab	NICE 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o ciężkim stopniu aktywności (gdy odpowiedź na csDMARDs jest niewystarczająca).	Komitet uznał, iż terapia ADA jest efektywna kosztowo w leczeniu chorych na RZS o ciężkim stopniu aktywności, gdy odpowiedź na csDMARDs, jest niewystarczająca. Komitet wskazał, iż istnieje grupach chorych z niższą aktywnością choroby, u których skuteczność terapii csDMARDs nie jest wystarczająca i którzy wymagają stosowania glikokortykosteroidów by utrzymać kontrolę choroby. Chorzy Ci oczekują dostępu do terapii biologicznej ponieważ obecnie jedynym sposobem na otrzymanie leków biologicznych jest w ich przypadku odstawienie glikokortykosteroidów i zwiększenie aktywności RZS. Komitet wskazał jednak, iż przy zaproponowanych cenach leków biologicznych terapia ADA w populacji chorych z umiarkowanym RZS nie została uznana za efektywną kosztowo.
	CADTH 2005	Pozytywna	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lub brak tolerancji leczenia, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem i leflunomidem).	Komitet zarekomendował wpisanie adalimumabu na listę leków refundowanych dla chorych spełniających kryteria włączenia do terapii infliksymabem lub etanerceptem tj. dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lub brak tolerancji leczenia, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem i leflunomidem). W rekomendacji wskazano iż, ADA nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi inhibitorami TNF oraz że liczba dawek ADA (40 mg) w czasie 1 roku powinna być ograniczona do 26. W uzasadnieniu wskazano, że kryterium ograniczające liczbę dawek ADA zostało wprowadzone z uwagi na brak wystarczających dowodów oceniających długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ADA w analizowanej populacji chorych. W rekomendacji podkreślono, iż wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, na istotną statystycznie i klinicznie różnicę między ADA a placebo w zakresie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, oceny aktywności choroby przez chorego i badacza czy w zakresie oceny funkcjonowania. Odnotowano także istotną statystycznie różnicę w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz w

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				odniesieniu do większości podskal kwestionariusza SF-36 oceniającego jakość życia chorych.
	AWMSG 2004	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności (gdy odpowiedź na csDMARDs, w tym metotreksat, jest niewystraszająca).	Adalimumab (produkt leczniczy Humira®) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na RZS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności, gdy odpowiedź na csDMARDs, w tym metotreksat, jest niewystraszająca. Lek powinien być stosowany przez lekarzy reumatologów i powinien być podawany zgodnie z wytycznymi BSR.
	HAS 2004	Pozytywna	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności (gdy odpowiedź na csDMARDs, w tym metotreksat, jest niewystraszająca).	Komisja Przejrzystości zaleciła umieszczenie adalimumabu na liście leków refundowanych i liście leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach. W uzasadnieniu wskazano, że RZS jest poważną i wyniszczającą chorobą a rzeczywista korzyść z zastosowania adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanym lub ciężkim stopniu aktywności, gdy odpowiedź na csDMARDs, w tym metotreksat, jest niewystraszająca, jest znaczna.
	PBAC 2003	Pozytywna	Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów	PBAC zarekomendował wpisanie ADA na listę leków refundowanych na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem etanerceptu.
	SMC 2003	Pozytywna	Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów	W dokumencie wskazano, że rekomenduje się stosowanie ADA w leczeniu chorych na RZS. Leczenie powinno być stosowane przez lekarzy mających doświadczenie w prowadzeniu terapii RZS i zgodnie z zaleceniami wytycznych BSR.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [100, 102, 108, 109, 116, 118]

4.11.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji²⁴ wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RZS. Łącznie odnaleziono 24 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Program lekowy leczenia RZS	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2009	2009a [80]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2009	2009b [81]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2010	2010a [93]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 6/2017	2017 [76]
Leki biologiczne		
bDMARDs (ADA, INF, GOL, CTP, ETA, RTX, TCZ)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 142/2015	2015 [77]
ABA	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 8/2010	2010b [78]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 82/2014	2014a [85]
CTP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 61/2012	2012a [83]
GOL	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2013	2013a [86]
RTX	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 79/2011	2011a [84]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2010	2010c [79]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 93/2011	2011b [87]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 92/2011	2011c [88]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 99/2012	2012b, 2012c,
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 100/2012	2012d [89, 90,
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101/2012	91]
TCZ	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 236/2014	2014b [92]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 35/2017	2017 [82]
Pozostałe leki		
Celekoksyb	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2015	2015 [97]
Kwas foliowy	Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012	2012 [98]
Leflunomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 17/2010	2010d [99]
Lornoksykam	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/26/2010	2010 [96]
Prednizon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/2012	2012 [95]

²⁴ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Siarczan hydroksychlorochiny	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2013	2013b [94]

Najbardziej aktualne zmiany w obecnym *Programie lekowym leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* zostały wprowadzone na podstawie pozytywnej Opinii Rady Przejrzystości z 2017 roku, uwzględniając krajowe i międzynarodowe wytyczne dotyczące sposobu leczenia RZS, a w sytuacjach wyjątkowych dając lekarzom prowadzącym możliwość podejmowania niezbędnych decyzji dotyczących chorych wymagających szczególnego postępowania. Nowe zapisy w Programie lekowym wprowadzono od marca 2017 roku.

W przypadku leków biologicznych ostatecznie wszystkie wydane rekomendacje i stanowiska były pozytywne, w odniesieniu do finansowania poszczególnych leków bDMARDs w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)*.

Jedynie abatacept w 2010 roku otrzymał pierwotnie negatywną rekomendację z uwagi na brak bezpośrednich porównań z komparatorem oraz zbyt wysoki koszt względem technologii powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej. Jednakże po rozpatrzeniu wniosku w 2014 roku, prezentującym aktualne dowody naukowe, Prezes AOTMiT wydał rekomendację pozytywną uwzględniając utworzenie wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Obecnie lek ten nie jest finansowany w Polsce w leczeniu chorych z RZS.

Ponadto, Rada Przejrzystości w 2015 roku w oparciu o międzynarodowe wytyczne kliniczne (EULAR z 2013 roku i ACR z 2012 roku), wydała opinię w odniesieniu do bDMARDs stosowanych w ramach aktualnego programu lekowego, uznając za zasadne wprowadzenie niektórych zmian, tj. możliwość zastosowania innego inhibitora TNF-alfa w sytuacjach wystąpienia reakcji alergicznych lub działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitor TNF-alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz możliwość zastosowania w szczególnych przypadkach TCZ po wcześniejszym leczeniu RTX. Jednocześnie Rada wydała negatywną opinię w odniesieniu do stosowania inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu TCZ, po terapii RTX, stosowania RTX po

niepowodzeniu TCZ, a także stosowania ADA, GOL, CTP, ETA czy TCZ z csDMARDs innymi niż MTX (SSZ lub LEF).

W przypadku pozostałych leków pozytywną rekomendację wydano dla kwasu foliowego u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatologicznych oraz dla leflunomidu w drugim rzucie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. Negatywne rekomendacje wydano zaś dla celekoksybu w leczeniu objawowym RZS i lornoksykamu we wskazaniach: krótkotrwałe leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Negatywną rekomendację otrzymał także prednizon o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniu aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów oraz siarczan hydroksychlorochiny w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Dodatkowo zidentyfikowano pozytywną Opinię Prezesa AOTMiT nr 214/2016 z dnia 28 listopada 2016 r. [75] dotyczącą projektu Programu Profilaktyki Pierwotnej i Wczesnego Wykrywania Reumatoidalnego Zapalenia Stawów. W Opinii wskazano, iż zakres przedmiotowego programu polityki zdrowotnej obejmuje przeprowadzenie szkoleń personelu medycznego, edukację zdrowotną pacjentów oraz wczesną diagnostykę reumatoidalnego zapalenia stawów. Głównym celem programu jest zmniejszenie opóźnień diagnostycznych i poprawa wczesnej wykrywalności RZS w celu zapewnienia utrzymania lub powrotu do aktywności zawodowej chorych na RZS spośród grupy docelowej programu.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT w leczeniu RZS

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy leczenia RZS	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2009a	Pozytywna	Leczenie lekami modyfikującymi w warunkach ambulatoryjnych reumatoidalnego zapalenia stawów o dużej i umiarkowanej aktywności.	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.”</p> <p>Uzasadnienie: „Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp chorych do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania chorych i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2009a	Pozytywna	RZS o przebiegu agresywnym	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759- 1/EM/09).”</p> <p>Uzasadnienie: „Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w zakresie programu zdrowotnego, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.). W zleceniu Minister Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje za zasadne zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia, polegające na zmianie niektórych warunków realizacji świadczenia „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.”</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2010a</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>RZS o dużej i umiarkowanej aktywności</p>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PL- 460-9735-46/BRB/10).”</p> <p>Uzasadnienie: „Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „umożliwią skuteczne leczenie (...), w przypadkach, w których jedyną opcją było wnioskowanie o zgodę na leczenie biologiczne (...)”. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia, w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.”
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2017	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach zmienionego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie lekowym: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08).</i>”</p> <p>Uzasadnienie: „Ministerstwo Zdrowia proponuje wprowadzenie szeregu zmian do programu lekowego, które zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. reumatologii oraz przedstawicieli właściwego krajowego medycznego towarzystwa naukowego – Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego – są wartościowe, gdyż zawierają odniesienia do charakterystyk produktów leczniczych, które będą stosowane w ramach programu lekowego, uwzględniają krajowe i międzynarodowe wytyczne dotyczące sposobu leczenia przedmiotowej choroby, a w sytuacjach wyjątkowych dają lekarzom prowadzącym możliwość podejmowania niezbędnych decyzji dotyczących chorych wymagających szczególnego postępowania.</p> <p>Proponowane zmiany nie zawierają preferencji dotyczących konkretnego produktu leczniczego, ale spowodują rozszerzenie populacji objętej leczeniem bDMARDs.”</p>
Leki biologiczne				
bDMARDs (ADA, INF, GOL, CTP, ETA, RTX, TCZ)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2015	Negatywna / Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego</i>	<p>Opinia: „Rada uważa za <u>niezasadne</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stosowanie inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii TCZ; ⊕ stosowanie w szczególnych przypadkach inhibitora TNF-alfa po wcześniejszym leczeniu RTX;

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ stosowanie RTX po niepowodzeniu terapii TCZ; ⊕ stosowanie ADA, GOL, CTP, ETA, TCZ z csDMARDs innymi niż MTX, tj. z SSZ lub LEF. <p>Rada uważa za <u>zasadne</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stosowanie innego inhibitora TNF-alfa w sytuacjach alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitor TNF-alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie; ⊕ zastosowanie w szczególnych przypadkach TCZ po wcześniejszym leczeniu RTX." <p>Uzasadnienie: „Powyższe opinie wydano na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych EULAR z 2013 roku i ACR z 2012 roku oraz dostępnych dowodów naukowych.”</p>
Abatacept	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2010b	Negatywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję innych leków DMARDs, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF-alfa, w skojarzeniu z MTX.	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Z uwagi na brak bezpośrednich porównań ABA z komparatorem, ocena jakości danych przedstawionych wnioskodawcy nie jest pozytywna. Skuteczność ABA w skojarzeniu z MTX jest porównywalna do skuteczności terapii komparatywnej. ABA cechuje się porównywalnym, a nawet nieco korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w stosunku do komparatorów.</p> <p>Z drugiej strony wprowadzenie do programów lekowych ABA może umożliwić skuteczne leczenie chorych, którzy nie odpowiadają na obecnie dostępne metody terapii.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej byłoby zasadne, gdyby koszt stosowania ABA nie był wyższy od kosztu technologii powszechnie dotychczas stosowanej w praktyce klinicznej w tym samym wskazaniu I linii leczenia w Polsce.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	Rekomendacja: „Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Orencia® (abatacept), w ramach programu lekowego: <i>Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i> Prezes uznaje za wskazane dodanie abataceptu, do obecnie funkcjonującego programu: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i> Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie, w ramach wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Nie ma uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu.” Uzasadnienie: „Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach. Wobec zbliżonej efektywności klinicznej, pomimo odrębnych mechanizmów działania, zasadne jest utworzenie wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych stosowanych w reumatologii.”
Certolizumab pegol	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2012a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	Rekomendacja: „Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia® w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08).</i> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją CTP w ramach wnioskowanego programu lekowego: <i>Leczenie</i>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p><i>reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol.</i></p> <p>Uzasadnienie: „Odnaleziono dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż CTP posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne.”</p>
Golimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX, w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych GOL w ramach programu lekowego: <i>Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i></p> <p>Prezes Agencji uznaje równocześnie za zasadne finansowanie GOL w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX.”</p> <p>Uzasadnienie: „Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo GOL z innymi inhibitorami TNF-alfa a wyniki porównań pośrednich nie wskazują na istotne różnice między skutecznością i bezpieczeństwem GOL a pozostałymi inhibitorami TNF-alfa. Brak jest również badań porównujących GOL z lekami o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia.</p> <p>GOL nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rytuksymab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w II lub III linii leczenia, w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie finansowania ze środków publicznych świadczenia gwarantowanego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego RTX (Mabthera®), pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu leczniczego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Zgodnie z wynikami opublikowanych doniesień naukowych efektywność kliniczna RTX w przedmiotowym wskazaniu jest porównywalna do efektywności klinicznej pozostałych leków stosowanych, zgodnie z wytycznymi, w tym wskazaniu. Znajduje on zastosowanie w II lub III linii leczenia. Prezes Agencji uważa za wskazane obniżenie ceny RTX.”</p>
Tocilizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2010c	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję innych leków DMARDs, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF-alfa, w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX.	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Jakość badań klinicznych przedstawionych do oceny przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej przez podmiot odpowiedzialny uzasadnia ich wiarygodność. W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównania bezpośrednie, których wyniki wskazały, że w zakresie większości punktów końcowych TCZ okazał się skuteczniejszy. Prezes Agencji uważa za wskazane ścisłe monitorowanie bezpieczeństwa terapii TCZ w rozpatrywanym świadczeniu opieki zdrowotnej na przestrzeni dwóch lat, a następnie ponowną ocenę profilu bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do populacji chorych leczonych w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, jaki i wyników aktualnych światowych doniesień naukowych.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011b	Pozytywna	Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach zmodyfikowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne wprowadzenie możliwości finansowania terapii RZS nową substancją czynną tocilizumabem w ramach zmodyfikowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii TCZ do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.”</p> <p>Uzasadnienie: „Korzyści ze stosowania TCZ są porównywalne do korzyści z terapii pozostałymi lekami biologicznymi. Jednocześnie zarówno z analiz podmiotu odpowiedzialnego, jak i oszacowań skutków finansowych przedstawionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia wynika, iż wprowadzenie tocilizumabu do programu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W świetle powyższego, Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa za zasadne obniżenie kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg omawianej choroby”.</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011c	Negatywna	Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym kształcie	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w dotychczasowym kształcie.”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>stawów o przebiegu agresywnym”, realizowanego w dotychczasowym kształcie.</p> <p>Usunięcie przedmiotowego świadczenia związane jest z przygotowaniem dla Ministra Zdrowia Rekomendacji nr 93/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym brzmieniu.”</p>
	<p>Rekomendacje Prezesa AOTMiT 2012b, 2012c, 2012d</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i></p>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)</i> w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.”</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją TCZ w ramach wnioskowanego programu lekowego <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem.</i></p> <p>Uzasadnienie: „W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że TCZ w skojarzeniu z MTX jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii RTX w skojarzeniu z MTX w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach. Wg m.in. wytycznych EULAR terapia TCZ powinna być rozważana dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Lek powinien być wydawany bezpłatnie i finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej."
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014b	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra®, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz., we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)</i>, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją TCZ, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz., w ramach wnioskowanego programu lekowego: <i>Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).</i>”</p> <p>Uzasadnienie: „TCZ jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej, jako leczenie w przypadku nieskuteczności MTX i/lub innymi lekami z grupy csDMARDs. TCZ podawany dożylnie jest obecnie finansowany w Polsce w ocenianym wskazaniu. Na podstawie badania klinicznego stwierdzono, iż TCZ s.c. w porównaniu z TCZ i.v. wykazuje niemniejszą skuteczność. Porównano również profile bezpieczeństwa obu postaci TCZ.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją TCZ, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz., we wskazaniu leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, w ramach programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i></p> <p>Uzasadnienie: „Profil bezpieczeństwa oraz korzyści kliniczne ze stosowania leku w postaci podskórnej są porównywalne jak w przypadku dożylnego stosowania wnioskowanego produktu.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Podawanie podskórne leku jest łatwiejsze organizacyjnie, a tym samym korzystniejsze z punktu widzenia ponoszonych kosztów, dzięki czemu rozpatrywany wniosek nie będzie generował dodatkowych kosztów ze strony płatnika publicznego.
Pozostałe leki				
Celekoksyb	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015	Negatywna	RZS	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Aclexa, Celecoxibum, we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; z kategorią dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%, w ramach istniejącej grupy limitowej.”</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe, wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz ich ograniczenia, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych celekoksybu we wnioskowanych wskazaniach.”</p>
Kwas foliowy	Opinia Rady Przejrzystości 2012	Pozytywna	Schorzenia reumatologiczne	<p>Rekomendacja: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie kwasu foliowego u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatologicznych.”</p> <p>Uzasadnienie: „Zgodnie z rekomendacjami EULAR suplementacja kwasem foliowym przy leczeniu metotreksatem jest skuteczna w zapobieganiu działaniom niepożądanym ze strony układu pokarmowego i błon śluzowych. Znaczna część polskich wytycznych i prac przeglądowych zawiera informacje dotyczące suplementacji kwasem foliowym u pacjentów leczonych metotreksatem.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Leflunomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2010d	Pozytywna	RZS o przebiegu agresywnym	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE-460-9735-45/BRB/10).”</p> <p>Uzasadnienie: „Przeprowadzenie zmian zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia leży w interesie pacjentów. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Rada Konsultacyjna stanowiskiem nr 50/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych leflunomidu (Arava®) w drugim rzucie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych uznała celowość jego finansowania w ramach wykazu leków refundowanych. Mając na uwadze proponowaną przez Ministerstwo Zdrowia zmianę sposobu finansowania leflunomidu, spowodowaną potrzebą wzrostu dostępności do leku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, co zdaniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia spowoduje dwukrotny wzrost populacji leczonych, należy spodziewać się zmian poziomu wydatków ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia.”</p>
Lornoksykam	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2010	Negatywne	RZS	<p>Rekomendacja: „Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne niezakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Xefo® tabletki powlekane (lornoksykam) we wskazaniach: krótkotrwałe leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				chorobie zwyrodnieniowej stawów, leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Uzasadnienie: „Lornoksykam należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych i nie wyróżnia się istotnie na tle innych preparatów z tej szerokiej grupy, ani pod względem efektywności ani bezpieczeństwa stosowania. Wobec powyższego oraz istotnie wyższego kosztu stosowania lornoksykamu w porównaniu do komparatorów z grupy NLPZ, Rada nie widzi zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych.”
Prednizon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2012	Negatywne	Aktywna postać RZS	Stanowisko: „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne niezakwalifikowanie leku Lodotra® (Prednisonum) we wskazaniu aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów, jako świadczenia gwarantowanego.” Uzasadnienie: „Produkt leczniczy Lodotra®, będący preparatem prednizonu o zmodyfikowanym, opóźnionym uwalnianiu. Dodatkowa korzyść kliniczna ze stosowania prednizonu w postaci MR, zamiast aktualnie finansowanego prednizonu, jest ograniczona do skrócenia czasu utrzymywania się sztywności porannej o ok. 30 minut, co wykazano w jednym badaniu klinicznym z randomizacją; w pozostałym zakresie efekty leczenia prednizonem o przedłużonym uwalnianiu i prednizonem IR są porównywalne. W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej nie oszacowano kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Koszt ten może przekraczać próg opłacalności w wysokości 3xPKB per capita, ze względu na wielokrotnie większy koszt leczenia produktem Lodotra® o opóźnionym uwalnianiu w porównaniu z aktualnie finansowanym prednizonem IR, przy niewielkich różnicach efektywności klinicznej i braku wykazanych różnic w jakości życia pacjentów. W opinii Rady możliwe skracanie czasu sztywności porannej stawów w porównaniu z prednizonem IR nie uzasadnia wielokrotnie większego kosztu prednizonu o opóźnionym uwalnianiu”.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Siarczan hydroksychlorochiny	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013b	Negatywna	RZS	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje uznanie za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil® (hydroxycloquine), tabletki 200 mg, we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie, której brak jest przekonujących dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności klinicznej wnioskowanego produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenie stawów.”</p>

5. Komparatory

5.1. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [52] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [71] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych, rekomendacji AOTMiT i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 4.11.2) można stwierdzić, iż podstawowe znaczenie w leczeniu RZS mają:

- ⊕ csDMARDs tj.: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, sole złota, chlorochina, hydroksychlorochina, cyklosporyna, azatiopryna, D-penicylamina;
- ⊕ bDMARDs tj.: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab, abatacept oraz rytuksymab.

Dodatkowo u chorych wspomagająco stosuje się glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwbólowe.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu i poziomu finansowania (jeśli terapia jest finansowana) leków zalecanych w terapii RZS.

Tabela 12.

Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu RZS

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
csDMARDs		
<p>Metotreksat (np. Metotab®, Methotrexat-Ebewe®, Trexan®, Metex®, Methofill®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: <u>Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych.</u> Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ okazało się nieskuteczne.</p> <p>Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).</p>
<p>Leflunomid (np. Leflunomide medac®, Arava®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: <u>Aktywna postać RZS.</u></p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Aktywna postać artropatii łuszczycowej u dorosłych chorych.</p>
<p>Sulfasalazyna (Salazopyrin EN®, Sulfasalazin Krka®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <hr/> <p>Finansowane wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: <u>Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ.</u></p> <p>Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna).</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<p>Chlorochina (Arechin®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestracyjne: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; Porfiria skórna późna.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: <u>Reumatoidalne zapalenie stawów.</u></p> <p>Zimnica (zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malarii) wywołanej przez <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium malariae</i>, <i>Plasmodium ovale</i> oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy <i>Plasmodium falciparum</i>).</p> <p>Pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez <i>Entamoeba histolytica</i>, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pełzakom, działającymi w świetle jelita (Chlorochinę stosuje się jako lek drugiego rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny).</p> <p>Różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa, przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy.</p>
<p>Hydroksychlorochina (Plaquenil®)</p>	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce. Na mocy decyzji Ministra Zdrowia wydanej w dniu 2 marca 2015 roku wydano zgodę na czasowe wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Plaquenil® na warunkach importu docelowego leku.</p>	
<p>Sole złota (np. Taurodon®)</p>	<p>Niefinansowane ze środków publicznych w Polsce. Koniec dopuszczenia do obrotu.</p>	
<p>Cyklosporyna (np. Cycloaid®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: <u>m.in. leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów</u> u dorosłych, u których konwencjonalne metody leczenia obejmujące przynajmniej jeden lek</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alportaz białkomoczemu dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>	<p>modyfikujący przebieg choroby np. niskie dawki metotreksatu okazały się niewystarczające.</p>
<p>Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: <u>m.in. leczenie ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów</u></p>
	<p>Finansowane wskazanie: Nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>	
	<p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o odłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>	
<p>D-penicylamina (Cuprenil®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: Choroba Wilsona Poziom odpłatności: ryczałt</p>	
bDMARDs		
<p>Abatacept (Orencia®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
Adalimumab (Inhibitor TNF alfa) (Humira®)	<p data-bbox="656 635 1379 740">Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</p> <p data-bbox="846 754 1189 778">Poziom odpłatności: bezpłatny</p>	
Certolizumab pegol (Inhibitor TNF alfa) (Cimzia®)		
Etanercept (Inhibitor TNF alfa) (Enbrel®, Benepali®)		
Tocilizumab (RoActemra®)		
Golimumab (Inhibitor TNF alfa) (Simponi®)		
Inflixymab (Inhibitor TNF alfa) (Remicade®, Remsima®, Inflectra®)		
Rytuksymab (MabThera®)		
tsDMARDs		
Tofacytynib (Xeljanz®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	
Baricytynib (Olumiant®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	

W ramach programu lekowego bDMARDs należy stosować w skojarzeniu z MTX.
W przypadku przeciwwskazań, ADA, CTP, ETA i TCZ można zastosować w skojarzeniu z SSZ lub LEF.

W ramach programu lekowego bDMARDs należy stosować w skojarzeniu z MTX.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.* oraz strony internetowej <http://pharmindex.pl/index.php> [7, 46]

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych u chorych na RZS ścieżka terapeutyczna zależna jest m.in. od obecności tzw. czynników złego rokowania, do których według wytycznych EULAR 2016 należy m.in.: aktywność choroby umiarkowana do ciężkiej (pomimo leczenia csDMARDs), wysoki poziom markerów zapalnych, wysoki poziom autoprzeciwciał RF i/lub ACPA, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków csDMARDs.

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym lekiem csDMARDs, u chorych z brakiem czynników złego rokowania, zalecane jest przez większość organizacji podanie innego lub dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy (EULAR 2016, ACR 2015, GSR 2014, SFR 2014, Zalecenia polskie 2012). W sytuacji stwierdzenia występowania czynników złego rokowania, po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs wytyczne wskazują na włączenie do terapii leków biologicznych.

Jak wynika z analizy obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.*, we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów finansowane są następujące leki z grup:

- ⊗ csDMARDs: MTX, LEF, SSZ oraz chlorochina, cyklosporyna, azatiopryna;
- ⊗ bDMARDs:
 - leki z grupy inhibitorów TNF-alfa: ADA, CTP, ETA, GOL i INF;
 - pozostałe leki biologiczne: TCZ i RTX.

Leki z grupy csDMARDs dostępne są w ramach *Wykazu leków refundowanych* na poziomie zryczałtowanej lub 30% odpłatności.

Lekami niefinansowanymi ze środków publicznych w Polsce z grupy csDMARDs są hydroksychlorochina oraz sole złota, a z grupy bDMARDs niefinansowany jest jedynie abatacept. Obecnie żaden lek z grupy tsDMARDs nie jest refundowany w Polsce w leczeniu chorych z RZS.

Terapie biologiczne wydawane są bezpłatnie w ramach Programu lekowego B.33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Leczenie bDMARDs w ramach ww. programu dotyczy wyłącznie chorych uprzednio leczonych co najmniej 2 lekami z grupy csDMARDs. W ramach tego programu, w pierwszej linii bDMARDs stosowane są inhibitory

TNF-alfa (ADA, CTP, ETA, GOL, INF) lub TCZ. W ramach Programu lekowego wskazane jest stosowanie bDMARDs w skojarzeniu z MTX. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, CTP, ETA lub TCZ można podawać w skojarzeniu z SSZ lub LEF. **Do programu włączani są jednak jedynie chorzy z dużą aktywnością RZS**, w związku z powyższym leki finansowane w ramach tego programu lekowego tj. ADA, CTP, ETA, GOL, INF, TCZ i RTX nie stanowią komparatora dla adalimumabu w rozważanej populacji chorych.

Ponieważ chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), nie kwalifikują się w Polsce do otrzymania w ramach terapii refundowanej inhibitorów TNF, TCZ, czy RTX, najprawdopodobniej kontynuują oni stosowanie csDMARDs (u chorego podaje się inny csDMARDs lub dodaje do terapii kolejny lek z tej grupy). W celu utrzymania kontroli choroby u tych chorych prawdopodobnie wspomagająco stosowane są także glikokortykosteroidy.

Z grupy csDMARDs komparatora dla ADA w analizowanej populacji chorych nie stanowią cyklosporyna i azatiopryna, gdyż finansowane są w leczeniu ciężkiego RZS.

W związku z powyższym stwierdzono, że komparatorami dla adalimumabu (stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem a w przypadku występowania przeciwwskazań w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i finansowanymi w Polsce, powinny być klasyczne (niebiologiczne) leki modyfikujące przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina. Biorąc pod uwagę, iż populacja docelowa dotyczy chorych po niepowodzeniu terapii metotreksatem, zdecydowano, iż **komparatorem dla analizowanej populacji chorych jest metotreksat stosowany w skojarzeniu z innym lekiem z grupy csDMARDs oraz sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innym lekiem z grupy csDMARDs**.

5.2. Opis komparatorów

Tabela 13.

Charakterystyka csDMARDs wskazanych, jako komparatory dla adalimumabu w leczeniu populacji docelowej

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego. Kod ATC: L01BA01	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego. Kod ATC: A07 EC 01	Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04 AA 13	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny. Kod ATC: P01BA01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 10.11.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	Data rejestracji: 01.03.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Data rejestracji: 27.07.2010 r. Podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Data rejestracji: 26.11.1960 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Działanie leku	Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu	Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Mechanizm działania w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie został ustalony.	A771726 jest czynnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.	Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina
				zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.
Zarejestrowane wskazanie	<p>Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów.</p> <p>Najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycą stawową).</p> <p>Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.</p>	<p>Produkt leczniczy Salazopyrin® jest wskazany do stosowania w leczeniu RZS, opornego na leczenie z zastosowaniem NLPZ.</p> <p>Lek wskazany jest również w chorobach zapalnych jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).</p>	<p>Leflunomid wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z czynnym RZS jako produkt leczniczy należący do grupy DMARDs.</p>	<p>Produkt leczniczy Arechin® jest wskazany do stosowania w leczeniu RZS. Pozostałe wskazania obejmują: zimnicę, pełzakowicę i ropień wątroby wywołane przez <i>Entamoeba histolytica</i>, różne postacie tocznia rumieniowatego, postać układowa przewlekła i toczzeń rumieniowaty krążkowy.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby i tolerancji pacjenta na metotreksat. Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie.</p> <p>Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień.</p>	<p>Dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 g/dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki podawane dojelitowo 2 razy/dobę. Zaleca się rozpoczynać leczenie od mniejszych dawek i stopniowe ich zwiększanie.</p> <p>Jeśli reakcja chorego na leczenie jest niezadowalająca przez okres 2 do 3 miesięcy, dobową dawkę SSZ można zwiększyć maksymalnie do 3 g. U chorych, u których wystąpiły działania niepożądane można czasowo zmniejszyć dawkę.</p>	<p>Leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg podawanej raz/dobę przez 3 kolejne doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 10 do 20 mg raz/dobę. Chorzy mogą rozpocząć leczenie LEF od dawki 10 mg lub 20 mg, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.</p> <p>Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie</p>	<p>Zwykle stosowaną dawką jest 250 mg na dobę.</p> <p>Aby nastąpiła poprawa, lek należy stosować przez kilka tygodni. Aby osiągnąć maksymalne działanie, konieczne jest kilkumiesięczne leczenie. Jeżeli po 6 miesiącach stosowania nie ma poprawy (tj. zmniejszenia obrzęków stawów, poprawy ruchomości), lek należy odstawić.</p> <p>Po odstawieniu leku może nastąpić nawrót choroby. Wskazane jest wówczas wznowienie leczenia</p>

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina
			produktu leczniczego w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.	chlorochiną, jeżeli nie ma przeciwwskazań okulistycznych.
Działania niepożądane	Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zapalenie gardła (ICD-10 K12.1), niestrawność (ICD-10 K30), nudności (ICD-10 R11), utrata łaknienia (ICD-10 R63.0), owrzodzenia jamy ustnej (ICD-10 K12.3), biegunka (ICD-10 K52.9), wysypka (ICD-10 L27.0), rumień (ICD-10 L53.9), świąd (ICD-10 L29), ból głowy (ICD-10 R51), zmęczenie (ICD-10 R53), senność (ICD-10 R40.0), zwiększona aktywność transaminaz (ICD-10 R74), zapalenie płuc (ICD-10 J18.9), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D59), małopłytkowość (ICD-10 D69.5).	Działania niepożądane występują u około 1/3 chorych leczonych SSZ. Niektóre działania niepożądane są działaniami zależnymi od dawki produktu. Około 75% działań niepożądanych występuje w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: leukopenia (ICD-10 R72), utrata apetytu (ICD-10 R63.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), ból głowy (ICD-10 R51), zaburzenia smaku (ICD-10 R43), szum w uszach (ICD-10 H93.1), kaszel (ICD-10 R05), zaburzenia żołądkowe, nudności (ICD-10 R11), ból brzucha (ICD-10 R10.4), biegunka (ICD-10 K52.9), wzdęcia (ICD-10 R14), wymioty (ICD-10 R11), skaza krwotoczna (ICD-10 D69), świąd (ICD-10 L29), ból stawów (ICD-10 M25.5), proteinuria (ICD-10 N06) i gorączka (ICD-10 R50.2).	Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: leukopenia (ICD-10 R72), łagodne reakcje alergiczne (ICD-10 T88.7), zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (ICD-10 R74), parastezja (ICD-10 R20.2), ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi (ICD-10 I15.9), biegunka (ICD-10 K52.9), nudności i wymioty (ICD-10 R11), jadłowstręt (ICD-10 R63.0), choroby śluzówki jamy ustnej (ICD-10 K12.3), ból brzucha (ICD-10 R10.4), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10 R74), nasilenie wypadania włosów (ICD-10 L65.9), wyprysk (ICD-10 L27.0), wysypka (ICD-10 L27.0), świąd (ICD-10 L29), suchość skóry (ICD-10 L85.3), zapalenie pochewek ścięgien (ICD-10 M77.9), anoreksja (ICD-10 R63.0), zmniejszenie masy ciała (ICD-10 R63.4) i osłabienie (ICD-10 R53).	W ChPL nie przedstawiono działań niepożądanych chlorochiny w zależności od częstości występowania tych działań. U chorych zgłaszano m.in. występowanie zaburzeń tj. niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, drgawki, napady padaczkowe, głuchota (typu nerwowego), zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie, hipoglikemia, neuromiopia, miopia, zaburzenia żołądka i jelit, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki, zaburzenia czynności wątroby.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Methotrexat-Ebewe®, ChPL Salazorypir® oraz ChPL Lefunomid®, ChPL Arechin® [13,14,15, 11]

6. Niezaspokojone potrzeby chorych

Przewlekły proces zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzi do resorpcji kości, degradacji chrząstki i destrukcji stawów. Następstwem tych zmian jest postępujące upośledzenie wydolności funkcjonalnej, wzrost absencji chorobowej i niepełnosprawność [27].

Na jakość życia chorych na RZS wpływają głównie inwalidztwo, uporczywy ból, zmęczenie i depresja [47]. Poprawa jakości życia pacjentów stanowi jedno z trzech priorytetowych celów terapii RZS. Pierwszy skupia się na osłabieniu dolegliwości bólowych oraz skróceniu czasu ich trwania, natomiast drugi cel analizuje występowanie chorób współistniejących, a także zapobiega dalszym postępom choroby [42].

Wczesne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów i szybkie włączenie do odpowiedniej farmakoterapii pozwala zapobiec uszkodzeniu stawów i niepełnosprawności [39]. Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują. W publikacji *Filipowicz-Sosnowska 2007* wskazano, iż po 3 latach stosowania tradycyjnych DMARDs znaczny odsetek chorych przerywa leczenie, głównie z powodu jego nieskuteczności i/lub objawów niepożądanych [27].

Nowoczesna terapia RZS, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy nowotworów jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia RZS [27]. Adalimumab, substancja czynna produktu leczniczego Humira® wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki [21].

Zgodnie z aktualnymi zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* do terapii inhibitorem TNF-alfa, rytuksymabem lub tocilizumabem kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub

terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy (Załącznik 10.2).

Oznacza to, iż obecnie chorzy niestosujący uprzednio terapii biologicznej, u których występuje umiarkowana aktywność choroby nie mogą otrzymać w Polsce terapii inhibitorem TNF (w tym adalimumabem). W celu osiągnięcia docelowej wartości wskaźnika DAS 28 wynoszącej poniżej 3,2 (niska aktywność choroby), chorzy mogą stosować wyłącznie niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby.

Wyniki badania *ERAN 2011* [40] jednoznacznie wskazują, iż prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej lub niskiej aktywności choroby w czasie 2 lub 3 lat leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niskie jeśli wskaźnik DAS 28 po roku leczenia csDMARDs pozostał u chorych w zakresie 3,2 do 5,1.

W publikacji *Deighton 2010* [19] wskazano, że w 2009 roku wytyczne BSR/BHPR zostały zaktualizowane i zarekomendowano w nich zastosowanie terapii lekami biologicznymi u dorosłych chorych na RZS poddanych leczeniu co najmniej 2 lekami z grupy DMARDs (w tym metotreksatem), u których wskaźnik DAS 28 wynosi $>3,2$ i u których występują co najmniej 3 obrzęknięte lub tkliwe stawy. W publikacji tej podkreślono, że analiza międzynarodowych baz danych wskazuje, iż niższy wskaźnik DAS 28 w chwili rozpoczęcia terapii pozwala zwiększyć szansę na osiągnięciu remisji, a dane z rejestru BSR wskazują, że leki biologiczne są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu chorych z umiarkowaną aktywnością RZS jak w przypadku chorych z ciężkim stopniem nasilenia RZS.

W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2014 roku [58] podkreślono iż ponieważ w Polsce jedynie chorzy z wysoką aktywnością choroby mogą być kwalifikowani do leczenia biologicznego daje to mniejsze szansę na osiągnięcie u chorego celu terapeutycznego jakim jest remisja lub niska aktywność choroby po 6 miesiącach (zgodnie z kryteriami *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*). W stanowisku wskazano iż takich ograniczeń nie stawiają rekomendacje europejskie, które dopuszczają leczenie biologiczne również przy umiarkowanej aktywności RZS, co prowadzi do szybszej poprawy i osiągnięcia celu. Celem leczenia powinna być bowiem zawsze remisja

choroby, która daje największą szansę na ograniczenie postępu zmian strukturalnych narządu ruchu.

Należy zauważyć, iż w innych krajach europejskich tj. Hiszpania, Dania, Holandia, Norwegia i Słowenia dopuszcza się zastosowanie inhibitorów TNF u chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby [49,48,21].

Także profesor Josef Smolen w wykładzie dotyczącym zastosowania leków biologicznych w leczeniu reumatoidalnego zaprezentowanym podczas IX Środkowoeuropejskiego Kongresu Reumatologicznego w 2012 roku wskazał, iż leki biologiczne są bardzo ważne w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, a umiarkowana aktywność choroby nie jest argumentem dla odrzucenia leków biologicznych w sytuacji jeżeli chory nie reaguje na tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby [67, 12].

7. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

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

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

W wytycznych EMA 2015 [20] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS (innych niż NLPZ) wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie i utrzymanie niskiej aktywności choroby (najkorzystniej remisji objawów tj. stanu zapalnego, bólu i obrzęku stawów). Ważne jest także zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym. Inne cele leczenia obejmują poprawę funkcjonowania fizycznego, zmniejszenie zmęczenia i

poprawę jakości życia chorych. Dodatkowe cele obejmują zapobieganie rozwojowi powikłań RZS i chorobom współistniejącym np. zaburzeń sercowo-naczyniowych.

W wytycznych *EMA 2015* wskazano, że pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia powinna być ocena remisji choroby zgodnie z kryteriami EULAR/ACR lub remisja choroby/niska aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR. W wytycznych podkreślono, iż w populacji chorych wykazujących nieskuteczność csDMARDs, osiągnięcie niskiej aktywności choroby (wskaźnik DAS 28 <3,2 według kryteriów EULAR) jest bardziej prawdopodobne niż osiągnięcie remisji i stanowi ważniejszy cel terapii, dlatego też powinno stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocena aktywności choroby powinna być wykonywana w chwili kwalifikacji chorych do badania oraz co najmniej po 1, 3 i 6 miesiącach, a przypadku oceny leczenia podtrzymującego także po 12 miesiącach terapii. Ocenie powinien podlegać także czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego oraz częstość utrzymania niskiej aktywności/ remisji choroby [20].

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w wytycznych *EMA 2015* wskazano na zasadność raportowania następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR, czas utrzymania niskiej aktywności/remisji choroby, średnia wartość wskaźnika DAS 28, liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych stawów, zajęcie kości (uszkodzenia strukturalne), ocena stanu zapalnego (OB, CRP), ocena nasilenia bólu i jakość życia.

Można także rozważyć analizę punktów końcowych dotyczących cytokin, zmęczenia (na podstawie skali FACIT²⁵), czy wyników badania MRI stawów.

W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej dla adalimumabu w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenia (np. ACR, DAS 28);
- ⊗ ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. wynik kwestionariusza HAQ-DI);
- ⊗ ocena progresji radiologicznej choroby (np. mTSS, ang. *van der Heijde-modified Total Sharp Score* – wynik skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde);
- ⊗ ocena natężenia bólu

²⁵ ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych

- ⊗ ocena jakości życia (np. SF-36);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych)).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na jakość życia chorego) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W *Analizie klinicznej*, na podstawie odnalezionych badań, przedstawiony zostanie sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej efektów zdrowotnych. Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

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

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

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

złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [52] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [37].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu względem wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych. Natomiast w etapie II – przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I i II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne – etap I		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej)</p> <p>Komentarz: do analizy włączane będą przeglądy, do których włączono badania przeprowadzone u chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej.</p> <p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Humira® [12]:</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, ADA podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Bazy główne – II etap		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej)</p> <p>Komentarz: do analizy włączane będą badania przeprowadzone u chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej.</p> <p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Humira® [12]:</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, ADA podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	<p>csDMARDs tj. metotreksat (stosowany w terapii skojarzonej z innymi csDMARDs), sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej).</p> <p>Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w rozdziale 5.2.</p> <p>Komentarz: Wspomagająco u chorych mogą być stosowane glikokortykosteroidy, leki z grupy NLPZ lub leki p/bólowe.</p>	Niezgodny z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie, których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono zostaną badania z grupą kontrolną).</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ ocena niepełnosprawności; ⊗ progresja radiologiczna; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ ocena jakości życia; ⊗ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.</p> <p>Komentarz: w przypadku braku takich badań do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej.</p>	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.</p> <p>Komentarz: w przypadku braku takich badań do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej.</p>	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* i *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²⁶ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO UMC (ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

²⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że prawdopodobnie nie istnieją randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem wybranego komparatora u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi. Zidentyfikowano dla adalimumabu 1 badanie kliniczne *STAR* (publikacja *Furst 2003* [31]) oceniające skuteczność ADA względem PLC²⁷+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs. Być może, więc w ramach analizy klinicznej możliwe będzie przedstawienie wyników z tego badania dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (o ile odnalezione zostaną dodatkowe publikacje do tego badania, w której przedstawione będą wyniki dla takiej podgrupy chorych).

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Humira® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12*

²⁷ placebo

maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® stosowanego w leczeniu w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), finansowanego w ramach proponowanego, zmienionego *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.

Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Humira® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której produkt leczniczy Humira® będzie stosowany w rozpatrywanej populacji docelowej i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Projekt zmian w zapisach Programu lekowego²⁸

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć</p>	<p>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <p>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>3) obecność antygenu HBs;</p> <p>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p>

²⁸zaprezentowano informacje zawarte w Programie lekowym dotyczące wyłącznie chorych na RZS

<p>mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo – wartość DAS – większa niż 3,7 albo – wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z umiarkowaną aktywnością choroby (dotyczy wyłącznie terapii adalimumabem), udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Umiarkowaną aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 3,2 ale $\leq 5,1$ albo – wartość DAS – większa niż 2,4 ale $\leq 3,7$ albo – wartość SDAI – większa niż 11 ale ≤ 26 lub <p>c) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub – z RZS z wtórną amyloidozą lub – z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p>	<p>podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	<p>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>7) EKG z opisem.</p> <p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed kwalifikacją:</p> <p>1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>2) płytki krwi (PLT);</p> <p>3) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>5) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>7) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>9) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>10) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u</p>
--	---	--

<p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS</p>		<p>pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) płytki krwi (PLT); c) odczyn Biernackiego (OB); d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); e) stężenie kreatyniny w surowicy; f) AspAT i AIAT; g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji</p>
--	--	---

<p>niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub 		<p>czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do
--	--	---

<ul style="list-style-type: none"> – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>10) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p>		<p>NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

<p>3. Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu. 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku. 4) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR. <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 \leq 5,1 albo DAS \leq 3,7, albo SDAI \leq 26 (dotyczy chorych z dużą aktywnością choroby); oraz DAS 28 \leq 3,2, albo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11 (dotyczy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby); 2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 \leq 3,2 albo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 \leq 2,6 albo DAS \leq 1,6, albo SDAI \leq 3,3; 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe; 		
---	--	--

<p>4) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>6) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>7) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p>		
--	--	--

<p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:</p> <ul style="list-style-type: none">a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albob) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 alboc) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11. <p>3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
---	--	--

10.2. Aktualnie obowiązujący Program lekowy

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>6. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>11) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>12) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p>	<p>2. Dawkowanie:</p> <p>3) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>4) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	<p>5. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <p>8) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>9) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>10) obecność antygenu HBs;</p> <p>11) przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>12) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>13) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>14) EKG z opisem.</p> <p>6. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było</p>

<p>d) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> e) wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo f) wartość DAS – większa niż 3,7 albo g) wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>h) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych) lub – z RZS z wtórną amyloidozą lub – z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>13) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>c) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy</p>		<p>wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed kwalifikacją:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 12) płytki krwi (PLT); 13) odczyn Biernackiego (OB); 14) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 15) stężenie kreatyniny w surowicy; 16) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 17) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 18) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 19) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem; 20) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem. <p>7. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
---	--	---

<p>medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>d) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>14) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>c) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>d) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub 		<p>h) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>i) płytki krwi (PLT);</p> <p>j) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>k) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>l) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>m) AspAT i AIAT;</p> <p>n) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem</p> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p> <p>4) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <p>g) morfologię krwi;</p> <p>h) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>i) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>j) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>k) AspAT i AIAT;</p>
--	--	---

<ul style="list-style-type: none"> – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>15) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>b) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>16) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>17) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p>		<p>l) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy</p> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać (po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p>8. Monitorowanie programu:</p> <p>4) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>5) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>6) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

<p>18) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>19) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>20) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>7. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>8. Czas leczenia w programie:</p> <p>5) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>6) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.</p> <p>7) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p> <p>8) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.</p>		
---	--	--

<p>9. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>8) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 \leq 5,1 albo DAS \leq 3,7, albo SDAI \leq 26;</p> <p>9) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 \leq 3,2 albo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 \leq 2,6 albo DAS \leq 1,6, albo SDAI \leq 3,3;</p> <p>10) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</p> <p>11) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;</p> <p>12) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>13) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>14) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację</p>		
--	--	--

<p>leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>10. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>5) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>6) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:</p> <p>d) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo</p> <p>e) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo</p> <p>f) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</p> <p>7) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>8) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
--	--	--

*zaprezentowano informacje zawarte w Programie lekowym dotyczące wyłącznie chorych z RZS

HCV – ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności; elektrokardiogram (EKG)

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 15.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów	26
Tabela 2. Radiologiczne kryteria zmian stawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, wg Steinbrockera	28
Tabela 3. Wskaźniki służące do oceny aktywności RZS	29
Tabela 4. Parametry służące do monitorowania postępu RZS w czasie trwania leczenia.....	32
Tabela 5. Prognoza liczby chorych na RZS nigdy nieleczonych w Programie lekowym	38
Tabela 6. Oszacowanie populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.....	38
Tabela 7. Oszacowana liczba nowych chorych na RZS na rok w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.....	39
Tabela 8. Liczba chorych, którzy będą stosować lek Humira® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	39
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z RZS.....	45
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych na RZS	76
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT w leczeniu RZS	81
Tabela 12. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu RZS.....	96
Tabela 13. Charakterystyka csDMARDs wskazanych, jako komparatory dla adalimumabu w leczeniu populacji docelowej.....	102

Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I i II.....112

**Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z
Rozporządzeniem MZ134**

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 2. Aletaha D., Smolen J., *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis*, Clin Exp Rheumatol 2005, 23 (39): 100-108
 3. Aletaha D., Ward M.M., Machold P.K., i in., *Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis*, American College of Rheumatology 2005, Sep; 52 (9): 2625-36
 4. American College of Rheumatology, *Defining remission in Rheumatoid Arthritis*, <https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Remission%20Slides-Web.pdf> (data dostępu: 11.08.2017 r.)
 5. Anderson J., Caplan L., Yazdany J. i in., *Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice*, Arthritis Care Res 2012, 64 (5): 640-647
 6. Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., *Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy*, Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2): 126-131
 7. Baza produktów leczniczych Pharmidex, <http://pharmindex.pl/index.php> (data dostępu: 18.08.2017 r.)
 8. Bertin P., Fagnani F., Duburcq A., i in., *Impact of rheumatoid arthritis on career progression, productivity, and employability: The PRET Study*. Joint Bone Spine 2016, 83 (1): 47-52
 9. *Biuletyn Sekcji Młodych Reumatologów PTR*, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/Biuletyn%20Sekcji%20M%C5%82odych%20Reumatolog%C3%B3w%20PTR%201-2012.pdf> (data dostępu: 20.08.2017 r.)
 10. Bruce B., Fries J.F., *The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications*, Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1: 20: 1-6
-

-
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Arechin.pdf (data dostępu: 20.08.2017 r.)
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 20.08.2017 r.)
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomid medac®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Leflunomid_medac.pdf (data dostępu: 28.07.2017 r.)
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu: 20.08.2017 r.)
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf (data dostępu: 28.07.2017 r.)
16. Conaghan P.G., Hensor E.M.A., Keenan A.-M. i in., *Persistently moderate DAS-28 is not benign: loss of function occurs in early RA despite step-up DMARD therapy*, *Rheumatology* 2010, 49: 1894-1899
17. Cross M., Smith E., Hoy D. i in., *The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study*, *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1316–1322
18. Cutolo M., Kitas G.D., van Riel P.L., *Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint*. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 43 (4): 479-488
19. Deighton C., Hyrich K., Ding T. i in., *BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy*, *Rheumatology* 2010;49:1197–1199
20. EMA, *Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis*, 20 March 2015, 1-16
21. Emery P., Van Vollenhoven R., Ostergaard M., *Guidelines for initiation of antitumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe*, *Ann Rheum Dis* April 2009 Vol 68 No 4, 1-6
-

-
22. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Minutes of the meeting on 12-15 December 2016*, luty 2017, 1-51
 23. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Draft agenda of the meeting on 23-26 January 2017*, styczeń 2017, 1-92
 24. European Medicines Agency, *Human medicines highlights 2016*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf (data dostępu: 09.08.2017 r.)
 25. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. i in., *American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis*, *Arthritis and Rheumatism* 1995, 38 (6): 727-735
 26. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. i in., *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials*, *Ann Rheum Dis* 2011, 70: 404-413
 27. Filipowicz-Sosnowska A. *Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) – współczesne leczenie*. Przewodnik Lekarza 2002, 32-41
 28. Fransen J., Langenegger T., Michel B., *Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index*, *Rheumatology* 2000;39:321–327
 29. Fransen J., Stucki G., Piet L., *Rheumatoid Arthritis Measures*, *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2003, pp S214 –S224
 30. Fransen J., van Riel P.L.C.M., *The Disease Activity Score and the EULAR response criteria*, *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23 (39): 93-99
 31. Furst D., Schiff M., Fleischmann R. i in., *Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)*, *Journal of Rheumatology* 2003 30:12 (2563-2571)
 32. Gulacsi L., Brodsky V., Baji P. i in., *Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations*, *Expert Review of Clinical Immunology* 2015, 11 (suppl 1): 43-52
-

-
33. Gwinnutt J.M., Symmons D.P.M., MacGreibor A.J. i in., *Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register*, *Arthritis & Rheumatology* 2017, 69 (8): 1566-1575
 34. Halls S., Dures E., Kirwan J., i in., *Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54 (4): 615-622
 35. Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S., *The Numeric Rating Scale for Clinical Pain Measurement: A Ratio Measure?*, *Pain Practice* 2003, 3 (4): 310-316
 36. Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., *Measures of Adult Pain*, *Arthritis Care & Research* 2011, 63 (11): 240-252
 37. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 28.07.2017 r.)
 38. Hyrich K., Deighton C., Watson K. i in., *Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity*, *Rheumatology* 2009;48:1323–1327
 39. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, *Journal of Laboratory Diagnostics* 2011, 47 (4): 431-438
 40. Kiely P., Walsh D., Williams R., *Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN)*, *Rheumatology* 2011;50:926931
 41. Kokot F. (red), *Choroby wewnętrzne. Podręcznik akademicki. Tom 1-2*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004, 612-625
 42. Koligat D., *Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów*, Poznań, 2014, 1-216
 43. Kwestionariusz FACIT-F, <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires> (data dostępu: 11.08.2017 r.)
-

-
44. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/G73.1> (data dostępu: 21.08.2017 r.)
 45. Moćko J., Zurzycka P., *Jakość życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów – doniesienie wstępne*, Pielęgniarstwo XXI wieku 2013, 1 (42): 15-19
 46. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r.
 47. Olewicz-Gawlik A., Hrycaj P., *Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – badania własne i przegląd literatury*, Reumatologia 2007; 45, 6: 346–349
 48. Orlewska E., Ancuta I., Anic B. i in., *Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries*, Med Sci Monit, 2011; 17(4): SR1-13
 49. Pease C., Pope J., Truong D. i in., *Comparison of Anti-TNF Treatment Initiation in Rheumatoid Arthritis Databases Demonstrates Wide Country Variability in Patient Parameters at Initiation of Anti-TNF Therapy*, <https://pdfs.semanticscholar.org/d815/1519d7bb91694c4dfa74115e270c1b48ba67.pdf> (data dostępu: 28.07.2017 r.)
 50. Pope E. J., Haraoui B., Rampakakis E., i in., *Treating to a Target in Established Active Rheumatoid Arthritis Patients Receiving a Tumor Necrosis Factor Inhibitor: Results From a Real-World Cluster-Randomized Adalimumab Trial*, American College of Rheumatology 2013, pp 1401–1409
 51. Roślowski A., *Choroby Reumatyczne w codziennej praktyce lekarskiej*, Agencja Wydawniczo Poligraficzna Rubikon 1991, 25-43
 52. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
-

-
53. Sierakowska M., Wysocka-Skurska I., Sierakowski S., Krajewska-Kułak E., *Problemy zdrowotne pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w zależności od stosowanej terapii farmakologicznej*, *Problemy Pielęgniarstwa* 2013, 21 (2): 214-220
 54. Skala mTSS, <http://rheumatology.usherbrooke.ca/?q=scoressharp> (data dostępu: 09.08.2017 r.)
 55. Skala SDAI, <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/SDAI%20Form.pdf> (data dostępu: 5.08.2017 r.)
 56. Smolen J.S., Kremer J.M., Gaich C.L. i in., *Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON)*, *Ann Rheum Dis* 2016, 1-7
 57. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. i in., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*, *Ann Rheum Dis* 2017, Published Online First: 06 March 2017: 1-18
 58. Sokka T., Kautiainen H., Pincus T., i in., *Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database*, *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1666–1672
 59. *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Reumatologii oraz Fundacji 1 Czerwca dotyczące zmian w programach lekowych w chorobach reumatycznych od dnia 01 marca 2017 r.*, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/> (data dostępu: 18.08.2017 r.)
 60. Strand V., Wright G.C., Bergman M.J. i in., *Patient Expectations and Perceptions of Goal-setting Strategies for Disease Management in Rheumatoid Arthritis*, *J Rheumatol* 2015, 42: 2046-2054
 61. *Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Reumatologii oraz Fundacji 1 Czerwca dotyczące zmian w programach lekowych w chorobach reumatycznych od dnia 01 marca 2017 r.*, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie->
-

-
- reumatologii-oraz-fundacji-1-czerwca-dotyczace-zmian-w-programach-lekowych-w-chorobach-reumatycznych-od-dnia-01-marca-2017-r,243 (data dostępu: 10.08.2017 r.)
62. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, *Uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologiczne z dnia 8 lutego 2017 r.*, <http://reumatologia.ptr.net.pl/?uchwala-zarzadu-glownego-polskiego-towarzystwa-reumatologiczne-z-dnia-8-lutego-2017-r,238> (data dostępu: 21.07.2017 r.)
63. Strona internetowa portalu poświęconego chorym na choroby reumatyczne, *Kryteria klasyfikacyjne RZS*, <http://poruszycswiat.pl/files/wkazniki/rzs/5-Kryteria-2010-ACR-Eular.pdf> (data dostępu: 18.08.2017 r.)
64. Sudół-Szopińska I., Jans L., Teh J., *Reumatoidalne zapalenie stawów w badaniu MR i ultrasonografii*, *J Ultrason* 2017, 17: 5-16
65. Symmons D., Mathers C., Pflieger B., *The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000*, http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf (data dostępu: 17.08.2017 r.)
66. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1788-1801
67. *Środkowoeuropejski Kongres Reumatologiczny*, <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Pacjenci-z-RZS-jakie-leczenie-jest-dla-nich-najlepsze,123013,1011.html> (data dostępu: 20.08.2017 r.)
68. Taylor P.C., Moore A., Vasilescu R., i in., *A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective*. *Rheumatol Int.* 2016, 36: 685–695
69. Trefler J., Paradowska-Gorycka A., Matyska-Piekarska E. i in., *Wpływ czynników genetycznych na rozwój i ciężkość przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów – część I*. *Pol Merk Lek* 2009, XXVII, 157-160
70. Tylka J, Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. *Kardiologia Polska* 2009, 67: 1166-1169
-

-
71. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
72. Wells G., Becker J. C., Teng J. i in., *Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate*, Ann Rheum Dis 2009, 68: 954-960
73. Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B., *Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utrata funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów*. Problemy Lekarskie 2006, 45 (2): 52-56

Wytyczne i rekomendacje

74. ACR, Singh J.A., Saag K.G., Louis Bridges Jr. S. i in., *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*, Arthritis Care & Research 2016, 68 (1): 1-26
75. AOTMiT, *Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 214/2016 z dnia 28 listopada 2016 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. Ogólnopolski Program Profilaktyki Pierwotnej i Wczesnego Wykrywania Reumatoidalnego Zapalenia Stawów*
76. AOTMiT, *Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2017 z dnia 16 stycznia 2017 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”*
77. AOTMiT, *Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*
-

-
78. AOTMiT, Rekomendacja nr 8/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 lutego 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego
79. AOTMiT, Rekomendacja nr 9/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 lutego 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego
80. AOTMiT, Rekomendacja nr 12/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego
81. AOTMiT, Rekomendacja nr 25/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w zakresie programu zdrowotnego
82. AOTMiT, Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”
83. AOTMiT, Rekomendacja nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200 mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”
-

-
84. AOTMiT, *Rekomendacja nr 79/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 listopada 2011 roku w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”*
85. AOTMiT, *Rekomendacja nr 82/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawkki, Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, stosowanego w ramach programu lekowego - leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08)*
86. AOTMiT, *Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lica 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*
87. AOTMiT, *Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie*
88. AOTMiT, *Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym kształcie*
89. AOTMiT, *Rekomendacja nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273, w ramach*
-

programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”

90. AOTMiT, *Rekomendacja nr 100/2012 z dnia 30 października 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 20 ml, EAN 59099906788266, w ramach programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”*
91. AOTMiT, *Rekomendacja nr 101/2012 z dnia 30 października 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, EAN 5909990678259, w ramach programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”*
92. AOTMiT, *Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz., w ramach programu lekowego: Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)”*
93. AOTMiT, *Rekomendacja nr 15/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”*
94. AOTMiT, *Rekomendacja nr 18/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów*
95. AOTMiT, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w zakresie niezakwalifikowania leku Lodotra (prednisonum) we wskazaniu: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów, jako świadczenia gwarantowanego*
-

-
96. AOTMiT, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku lornoksykam (Xefo®) w krótkotrwałym leczeniu ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, leczeniu objawowym bólu i zmian zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, leczeniu objawowym bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jako świadczenia gwarantowanego*
97. AOTMiT, *Rekomendacja nr 12/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl.; we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych*
98. AOTMiT, *Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012 z dnia 27 marca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w schorzeniach reumatologicznych, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*
99. AOTMiT, *Rekomendacja nr 17/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”*
100. AWMSG, *AWMSG Advice Superseded By Nice Guidance (Ta375) NICE Guidance, March 2004, 1*
101. BSR/BHPR, Malaviya A.P., Ledingham J., Bloxham J. i in, *The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis, Rheumatology 2014, 53: 1344-1346*
-

-
102. CADTH, *Adalimumab*
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira%28adalimumab%29Feb11-05.pdf (data dostępu: 21.08.2017 r.)
103. CRA, Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S. i in., *Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs*, J Rheumatol 2012, 39: 1559-1582
104. EULAR, Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J. i in., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*, Ann Rheum Dis, Online First: 06 March 2017, 1-18
105. EULAR, Van der Heijde D., Aletaha D., Carmona L. i in., *2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations*, Ann Rheum Dis 2015, 74: 8-13
106. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., *Reumatoidalne zapalenie stawów*, Reumatologia 2012; 50 (2): 83-90
107. GSR, Albrecht K., Kruger K., Wollenhaupt J. i in., *German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs*, Rheumatol Int 2014, 34: 1-9
108. HAS, *Commission de la Transparence, Avis 16 juin 2004, HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie* <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031580.pdf> (data dostępu: 21.08.2017 r.)
109. NICE, *Adalimumab etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed*, Technology appraisal guidance ta375, Published: 26 January 2016
110. NICE, *Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor*, Technology appraisal guidance ta195, Published: 25 August 2010
-

-
111. NICE, *Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis [ID979] – Technology appraisal guidance*, 9 August 2017, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/> (data dostępu: 09.08.2017 r.)
112. NICE, *Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor*, Technology appraisal guidance ta415, Published: 26 October 2016
113. NICE, *Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs*, Technology appraisal guidance ta225, Published: 22 June 2011
114. NICE, *Rheumatoid arthritis in adults: management*, Clinical guideline cg79, Published: 25 February 2009 (last update: December 2015)
115. NICE, *Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance ta247, Published: 22 February 2012
116. PBAC, *Adalimumab 40 mg per 0.8ml injection, Humira®*, <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations> (data dostępu: 21.08.2017 r.)
117. SFR, Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A. i in., *Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine 2014, 81: 287-297
118. SMC, *Adalimumab (Humira)*, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Adalimumab__Humira_.pdf (data dostępu: 21.08.2017 r.)
-