



IGNORANTIA NOCET

Olumiant<sup>®</sup> (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych  
na reumatoidalne zapalenie stawów  
o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą  
odpowieź lub nietolerancję  
na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby

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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 16 kwietnia 2018 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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

16 kwietnia 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.1.2018.KP.JM.ALW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 31.08.2017 roku

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

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 Eli Lilly Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>17</b>
3.1. Definicja .....	17
3.2. Etiologia i patogenezę .....	18
3.3. Rozpoznawanie.....	19
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	22
3.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	22
3.4.2. Wpływ na występowanie dolegliwości bólowych.....	24
3.4.3. Wpływ na występowanie zmęczenia .....	25
3.4.4. Wpływ na sprawność fizyczną.....	26
3.4.5. Rokowanie i powikłania .....	27
3.4.6. Monitorowanie aktywności choroby .....	29
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	30
3.6. Aktualne postępowanie medyczne .....	34
3.6.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych na RZS.....	35
3.6.2. Rekomendacje AOTMiT .....	52

---

---

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – Program lekowy B.33.....	61
3.6.4. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych....	63
3.7. Wybór populacji docelowej.....	66
<b>4. Interwencja – baricytynib.....</b>	<b>67</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania baricytynibu.....	69
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	69
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT.....	72
<b>5. Komparatory.....</b>	<b>72</b>
5.1. Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby podawane w skojarzeniu z csDMARDs.....	74
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>83</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów.....</b>	<b>85</b>
<b>8. Kierunki analiz.....</b>	<b>87</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	87
8.2. Analiza ekonomiczna.....	89
<b>8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>90</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>92</b>
9.1. Program lekowy B.33.....	92
9.2. Projekt zmienionego programu lekowego.....	100
9.3. Monitorowanie aktywności choroby – skale i kwestionariusze.....	106
9.3.1. Skale do oceny odpowiedzi na leczenie (aktywności choroby).....	106

---

---

9.3.1. Skale służące do oceny zmian radiologicznych .....	109
9.3.2. Ocena natężenia bólu .....	110
9.3.3. Ocena jakości życia i ogólnego stanu zdrowia chorego.....	111
9.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	114
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>115</b>
<b>11. Spis rysunków .....</b>	<b>116</b>
<b>12. Bibliografia.....</b>	<b>117</b>

---

## 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 podejrzanym działaniu 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
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> – skala aktywności choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CTP	certolizumab pegol
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – skala 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

Skrót	Rozwinięcie
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
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
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)
IgM	immunoglobuliny M
INF	Infliksymab
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
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
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister 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
OB	odczyn Biernackiego

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
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> – podskórnie
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczona skala 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	Ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa



---

## Streszczenie

Celem APD dla leku Olumiant® (BAR, baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

### WYNIKI

#### Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (ICD-10<sup>1</sup>: M05-M06) definiowane jest, jako układowa, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się symetrycznym, destrukcyjnym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Przebieg choroby, mimo stosowanej terapii, ma charakter przewlekły z nawrotami, prowadzący do postępującej destrukcji stawów, deformacji, niepełnosprawności, a nawet przedwczesnego zgonu.

Szacuje się, że z biegiem czasu u około 25% chorych konieczne jest wszczęcie endoprotezy dużego stawu. Zdolność do pracy traci około 50% chorych po 5 latach, a u większości chorych następuje to po około 10 latach choroby. Chorzy na RZS żyją przeciętnie 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną. W związku z charakterystycznymi objawami

---

<sup>1</sup>ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

---

oraz postępującym przebiegiem choroby, uznaje się, iż występowanie RZS ma znaczący wpływ na jakość życia chorego.

### Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie chorych na RZS jest wielokierunkowe i należy je rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu choroby. Za lek pierwszego wyboru uznawany jest metotreksat (MTX, ang. *methotrexate*) należący do csDMARDs. W przypadku braku możliwości zastosowania MTX lub jego nieskuteczności stosuje się inne leki z tej grupy: leflunomid (LEF) lub sulfasalazynę (SSZ) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

W sytuacji gdy leczenie podstawowe jest nieskuteczne oraz gdy stwierdza się występowanie czynników ryzyka, zaleca się dołączenie do terapii leku z grupy biologicznych DMARDs (bDMARDs) lub terapii celowanymi syntetycznymi DMARDs (tsDMARDs, ang. *targeted synthetic DMARDs*). Spośród leków z grupy bDMARDs wymienia się leki z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor*), tj. adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF) lub też inne leki bDMARDs: abatacept (ABA), tocilizumab (TCZ) i rytuksymab. Terapie bDMARDs zaleca się podawać w skojarzeniu z MTX, natomiast takie leki jak: ADA, ETA, CTP i TCZ dopuszczone są również do stosowania w monoterapii. Do grupy leków tsDMARDs należą: baricytynib oraz tofacytynib.

Biorąc pod uwagę sytuację refundacyjną w Polsce, wśród zalecanych opcji terapeutycznych we wskazaniu aktywnego RZS, finansowane są leki z grup:

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

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 na RZS o wysokiej aktywności. Rytuksymab finansowany jest dopiero po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania co najmniej jednego z leków biologicznych.

Należy dodać, iż dodatkowo do leczenia w ramach obecnego programu zdrowotnego kwalifikowane są subpopulacje chorych niezależnie od aktywności choroby (wyniku w skali DAS28, DAS, SDAI): z postacią uogólnioną RZS (Zespół Stilla u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

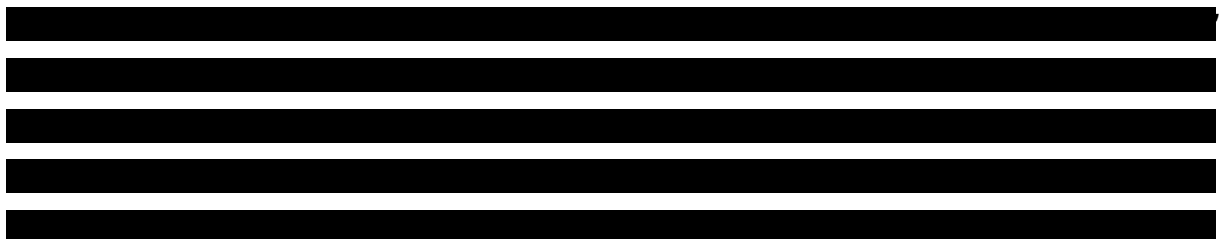
### **Wybór populacji docelowej**

Wskazanie do stosowania baricytynibu rozpatrywane we wniosku refundacyjnym zostało zdefiniowane w oparciu o wskazanie określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Olumiant®*, które obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów od umiarkowanej do wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Jednakże, z uwagi na aktualną praktykę kliniczną w Polsce, wnioskowane wskazanie zawężono, z uwzględnieniem zapisów zawartych w obecnym Programie lekowym B.33 do chorych z wysoką aktywnością choroby, u których niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja dotyczy co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs, w tym MTX, a każdy z tych leków stosowany był przez co najmniej 4 miesiące.

Biorąc pod uwagę powyższe, populację docelową w składanym wniosku refundacyjnego stanowią **dorosli chorzy z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 lekami z grupy csDMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.**

Dodatkowo w ramach populacji docelowej uwzględnione zostały subpopulacje chorych włączanych do obecnego programu lekowego niezależnie od aktywności choroby: z postacią uogólnioną RZS (Zespół Stilla u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

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



---

## Interwencja

Przedmiotem analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie baricytynib stosowany w skojarzeniu z metotreksatem. Mechanizm BAR polega na modulacji szlaków sygnałowych poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej kinaz JAK, zmniejszając fosforylację oraz aktywację białek STAT, a tym samym prowadząc do redukcji stanu zapalnego.

## Komparatory

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. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnymi komparatorami dla opiniowanej technologii medycznej są:

- ⊕ **biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) finansowane w ramach Programu lekowego B.33, podawane w skojarzeniu z MTX:**
  - ⊕ **inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab (ADA, CTP, ETA w przypadku przeciwwskazań do MTX mogą być podawane w skojarzeniu z SSZ lub LEF);**
  - ⊕ **tocilizumab (w przypadku przeciwwskazań do MTX – w skojarzeniu z SSZ lub LEF).**

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych uznano, iż leki z grupy csDMARDs nie powinny stanowić komparatora dla BAR, przede wszystkim biorąc pod uwagę fakt, iż u chorych z wysoką aktywnością choroby nie zaleca się terapii kolejnym lekiem z grupy csDMARDs, a przy niepowodzeniu już pierwszego leku z grupy csDMARDs, należy rozpocząć terapię bDMARDs.

---

---

## **Efekty zdrowotne**

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia, aktywności choroby, odpowiedzi na leczenie, progresji choroby, natężenia bólu, porannej sztywności stawów oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) 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 ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami *Cochrane*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## **Wnioski**

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa baricytynibu względem wybranych komparatorów.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla baricytynibu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem istnieje badanie *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017*). Jest to

---

randomizowane, badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, prowadzone z udziałem chorych na RZS o wysokiej aktywności, po niepowodzeniu terapii csDMARDs (w tym MTX). Badanie to umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa baricytynibu stosowanego w skojarzeniu z MTX w stosunku do adalimumabu stosowanego w skojarzeniu z MTX.

Ponieważ odnalezione badanie *RA-BEAM* (bezpośrednio porównujące BAR względem ADA) pozwala na spełnienie warunku zawartego w Rozporządzeniu MZ w sprawie *minimalnych wymagań* konieczności porównania interwencji badanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, w analizie klinicznej nie będą podejmowane próby wykonywania porównań pośrednich dla BAR względem pozostałych komparatorów. Podejście to uznano za zasadne, ponieważ wszelkie ewentualne porównania pośrednie będą stanowiły źródła danych o znacząco niższej jakości, a możliwość wnioskowania na ich podstawie wiąże się z dużym ryzykiem niepewności. Co więcej, warto zaznaczyć, iż wszystkie terapie biologiczne uważane są za leki o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa, o czym świadczą informacje zawarte w najnowszych wytycznych klinicznych, odnalezione dane literaturowe, jak również zapisy w Programie lekowym B.33 (Program lekowy umożliwia dowolność wyboru rodzaju bDMARDs spośród opcji finansowanych w Polsce).

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 ds. Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>2</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Olumiant® (baricytynib) w leczeniu chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub

---

<sup>2</sup> 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

---

którzy nie tolerują takiego leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach poszerzenia obecnego *Programu Lekowego*. 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 Olumiant<sup>®</sup> (baricytynib) w leczeniu chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach poszerzenia obecnego *Programu Lekowego*. 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 Olumiant<sup>®</sup> w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 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, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Olumiant® (BAR, baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* 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, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

---



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

### 3. Problem zdrowotny

Populację docelową dla leku Olumiant<sup>®</sup> (baricytynib), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Olumiant<sup>®</sup>* [18] oraz aktualnej praktyki klinicznej (Program lekowy B.33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*), stanowią osoby dorosłe, chore na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 lekami csDMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.

#### 3.1. Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *rheumatoid arthritis*) definiowane jest, jako układowa autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się symetrycznym destrukcyjnym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. U większości osób na początku choroby obserwuje się zapalenie stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-palcowych, nadgarstkowych oraz śródstopno-paliczkowych. Przebieg choroby, mimo stosowanej terapii, ma charakter przewlekły z nawrotami, prowadzący do postępującej destrukcji stawów, deformacji, niepełnosprawności, a nawet przedwczesnego zgonu [31, 41, 68].

Reumatoidalne zapalenie stawów według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) klasyfikuje się do grupy ICD-10: M05-M06 [46].

---

## 3.2. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest do końca poznana. Przyjmuje się, że znaczącą rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego odgrywają predyspozycje genetyczne (przede wszystkim obecność antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) klasy II – głównie DRB1, czynniki środowiskowe, zakażenia wirusowe lub bakteryjne, reaktywne formy tlenu, czy też zaburzenia immunologiczne [40, 68].

Główną rolę przypisuje się procesom autoimmunologicznym, których podłoże rozwoju stanowią w równej mierze czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, wpływając nie tylko na zapadalność na nią, ale i na ciężkość jej przebiegu. Zakłada się, że nieustalony dotychczas czynnik (lub też kilka czynników) endogenny lub egzogenny zapoczątkowuje chorobę u osoby, u której stwierdzono predyspozycje genetyczne do rozwoju schorzenia [68, 71].

Występowanie choroby u krewnych pierwszego stopnia stwierdza się na poziomie około 10-15%. Prawdopodobieństwo rozwoju RZS u bliźniąt jednojajowych jest czterokrotnie większe niż u bliźniąt dwujajowych, w przypadku których nie różni się ono od ryzyka wystąpienia choroby u rodzeństwa niebędącego bliźniakami [71].

Ponadto, podejrzewa się, iż występowanie tej choroby może być powiązane z działaniem hormonów, gdyż częściej stwierdzana jest u kobiet nigdy niebędących w ciąży niż u kobiet, które przynajmniej raz były ciężarne, oraz znacznie rzadziej u kobiet przyjmujących doustną antykoncepcję. Infekcje będące przyczyną RZS nie są regułą, należą do indywidualnych czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia choroby. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są otyłość oraz palenie tytoniu [67].

Pierwotne miejsce wystąpienia zapalenia stanowi błona maziowa. Najważniejszym objawem jest unaczynienie warstwy podwyściółkowej maziówki i proliferacja komórek błony maziowej, które mogą u chorych tworzyć aż 8-10 warstw (w warunkach prawidłowych obserwuje się 1-3 warstwy). Rozrostowi ulegają zarówno komórki A (fagocytujące), jak i B (sekrecyjne). Już w początkowym okresie, w błonie maziowej stwierdza się proliferację drobnych naczyń, zmiany w śródbłonku i naciek z komórek jednojądrowych wokół drobnych naczyń krwionośnych, świadczący o ich zapaleniu. Hiperplazji komórek błony maziowej towarzyszy rozrost i przerost jej kosmków. 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, które z kolei uwalniają interleukinę 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor*) oraz czynniki wzrostu. Dlatego też w naciekach zapalnych stwierdza się przewagę limfocytów T CD4<sup>3</sup> (pomocniczych) nad T CD8<sup>4</sup> (supresorowych) oraz występowanie komórek plazmatycznych. Charakterystyczną cechą są grudkowate skupienia limfocytów i martwica włóknikowata, którą charakteryzuje obecność złogów zwanych fibrynoidem. Martwica ta może dotyczyć powierzchniowych i głębszych warstw błony maziowej. Oprócz nacieków limfo- i plazmatyczno-komórkowych spostrzega się w podścielisku zwiększoną liczbę makrofagów, komórek dendrytycznych, fibroblastów i histiocytołów. Przerośnięta błona maziowa stopniowo przechodzi na powierzchnie stawowe, tworząc łuszczkę, a w konsekwencji niszczy chrząstkę [41, 68].

### 3.3. Rozpoznawanie

Obecnie rozpoznawanie 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 Europejską Ligę Antyreumatyczną (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*), opublikowanych we wrześniu 2010 roku [40, 59].

Kryteria te stosuje się w populacji chorych, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej 1 stawu i zapalenia tego nie można wyjaśnić występowaniem innej choroby. 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*) i odczyn Biernackiego (OB – miara szybkości opadania czerwonych krwinek w osoczu w jednostce czasu). Przy czym 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 wg tych kryteriów. W przypadku gdy wynik jest mniejszy niż 6 punktów, chory może spełniać kryteria:

---

<sup>3</sup> ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4

<sup>4</sup> ang. *cluster of differentiation 8* – antygen różnicowania komórkowego 8

- ⊕ prospektywnie – nasilające się z czasem objawy choroby;
- ⊕ retrospektywnie – jeśli dane dotyczące wszystkich czterech domen zostały odpowiednio zarejestrowane w przeszłości [40, 64].

Szczegółowe kryteria zaprezentowano w poniższej tabeli.

**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 $\geq 1$	RF i ACPA <sup>5</sup> 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
	$\geq 6$ tygodni	1
Wskaźniki ostrej fazy (0-1 pkt) Konieczny jest wynik $\geq 1$	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 [40, 68, 98]

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

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

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest:

- ⊕ dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, szczególnie ocena układu ruchu;
- ⊕ wykonanie badań laboratoryjnych – podstawowy zakres obejmuje:
  - ⊕ wynik OB powyżej 30 mm po 1 godz. – często obserwowany już na początku choroby;
  - ⊕ poziom CRP (zwiększone stężenie w surowicy powyżej 7 mg/l) oraz fibrynogeny;

<sup>5</sup> ang. *anti-citrullinated protein antibodies* – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi

- ⊗ czynnik reumatoidalny: RF w klasie IgM<sup>6</sup> we krwi – u około 75% chorych; wysokie miano RF koreluje z szybką destrukcją stawów i wystąpieniem zmian pozastawowych;
- ⊗ przeciwciała ACPA we krwi – dla RZS czułość testu około 50%, swoistość 98%, obecne u około 40% chorych bez RF IgM;
- ⊗ przeciwciała przeciwjądrowe we krwi – obecne w niskim mianie u 10% chorych z aktywną postacią choroby;
- ⊗ morfologię krwi z obrazem odsetkowym; niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna (stężenie hemoglobiny około 10 g/dl), niewielka leukocytoza z prawidłowym obrazem odsetkowym, nadpłytkowość lub małopłytkowość;
- ⊗ proteinogram osocza – zwiększone stężenie globulin  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  w osoczu;
- ⊗ aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT, ang. *alanine aminotransferase*) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*) w surowicy;
- ⊗ stężenie kwasu moczowego, kreatyniny i elektrolitów w osoczu;
- ⊗ badania ogólne moczu: białkomocz – może się pojawić w późniejszym okresie choroby;
- ⊗ badanie płynu stawowego – w celu wykluczenia innej choroby stawów;
- ⊗ wykonanie odpowiednich badań obrazowych zajętych stawów [68].

U chorych wykonuje się również badanie płynu stawowego. Płyn stawowy u chorych na RZS jest jasny, nieco mętny (z powodu zawartości fibryny), zawiera 50 000 leukocytów w 1 mm<sup>3</sup> (wartość prawidłowa  $\leq 2\ 000/\text{mm}^3$ ), z czego 85% stanowią granulocyty (wartość prawidłowa <25%). Stężenie glukozy w płynie jest zmniejszone (nawet poniżej 1,5 mmol/l, przy czym wartość prawidłowa przyjmuje wartości  $\geq 4,2$  mmol/l). Obecność RF w płynie stawowym może poprzedzać jego pojawienie się we krwi [42, 68].

Badania obrazowe stanowią ważny element diagnostyki reumatoidalnego zapalenia stawów. Pełnią one istotną rolę, zarówno w rozpoznaniu, jak i monitorowaniu przebiegu tej choroby. Badania obrazowe obejmują m. in.: badanie radiologiczne, ultrasonografię (USG) oraz rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*). Ultrasonografię i rezonans magnetyczny uznaje się za techniki obrazowania o dużej dokładności, które umożliwiają

---

<sup>6</sup> Immunoglobuliny M

wykrycie zmian części korowej kości oraz nadżerek znacznie wcześniej niż w przypadku badania radiologicznego. Dodatkowo USG uznaje się za badanie generujące stosunkowo niskie koszty i szeroko dostępne dla chorych (wysokie bezpieczeństwo wykonywania USG) [40, 65].

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. Do wad radiografii należą: negatywny wpływ promieniowania jonizującego (a tym samym brak możliwości częstego powtarzania) oraz ograniczone możliwości rozpoznania wczesnych etapów choroby zajmującej tkanki miękkie i tkankę kostną podchrzęstną oraz wczesnych zmian destrukcyjnych [65].

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. Zarówno badanie MRI, jak i USG cechują się wysoką czułością w wykrywaniu zapalenia błony maziowej, zapalenia pochewek ścięgnistych i kaletek [65].

Rozpoznanie różnicowe powinno obejmować m.in. takie choroby jak: toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna moczanowa [40].

### **3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

#### **3.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Początek reumatoidalnego zapalenia stawów jest nieswoisty, często objawia się ogólnym osłabieniem, uczuciem zmęczenia, rozbicia, stanem podgorączkowym, zwiększoną potliwością, spadkiem łaknienia i ubytkiem masy ciała. Biorąc pod uwagę powyższe, rozpoznanie RZS może być trudne, zwłaszcza w początkowych stadiach choroby [40].

Objawy występujące w przebiegu RZS można podzielić na:

- ⊕ objawy charakterystyczne:
  - ⊙ ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp;
  - ⊙ sztywność poranna stawów;

- ⊕ zmiany w układzie ruchu:
  - ⊗ zapalenie stawów;
  - ⊗ obrzęk i bolesność stawów;
- ⊕ zmiany pozastawowe:
  - ⊗ guzki reumatoidalne;
  - ⊗ zmiany w układzie krążenia;
  - ⊗ zmiany w płucach;
  - ⊗ zmiany w narządzie wzroku;
  - ⊗ zmiany w nerkach;
  - ⊗ zapalenie naczyń;
  - ⊗ zmiany w układzie nerwowym [68].

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów wyróżnia się wg Steinbrockera cztery **okresy kliniczne choroby**, uwzględniające radiologiczne kryteria zmian stawowych, przedstawione w tabeli poniżej [40, 68].

**Tabela 3.**  
**Radiologiczne kryteria zmian stawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, wg Steinbrockera**

Okres choroby	Występujące objawy kliniczne
Okres I (wczesny)	Ból, obrzęk, pogrubienie zarysów stawów, sztywność poranna, brak typowych zmian w obrazie RTG, może występować lekka osteoporoza okołostawowa
Okres II (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
Okres III (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 IV (schyłkowy/końcowy)	Wyżej wymienione objawy oraz występowanie zrostów włóknistych i usztywnień stawów

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Jura-Półtorak 2011* i *Szczeklik 2012* [40, 68]

Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów jest zróżnicowany. Istnieją zarówno przypadki o dużej dynamice przebiegu choroby, jak i przypadki o łagodnym i bardzo powolnym postępie uszkodzenia stawów i narządów wewnętrznych. U około 70% chorych choroba charakteryzuje się stałym postępowaniem zmian chorobowych z okresami zaostrzeń objawów i remisji. 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 [52, 68].

Wymienione w niniejszym rozdziale 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 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*) [25, 36, 58].

W Europie RZS odpowiada za ubytek 0,8% jakości życia chorych (ang. *disability-adjusted life-years*) jakie generują wszystkie choroby. 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 [10, 27, 35, 70].

### **3.4.2. Wpływ na występowanie dolegliwości bólowych**

Objawy bólowe uznaje się za kluczowe w przypadku chorych na RZS. Z perspektywy chorego, złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważniejszy efekt terapeutyczny w porównaniu z uzyskaniem korzystnych zmian klinicznych w obrazie radiologicznym (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów). Ból w największym stopniu wpływa na obniżenie jakości życia, wpływając również na objawy zmęczenia i zaburzenia poznawcze [25, 70].

W 2009 roku przeprowadzono międzynarodowe badanie ankietowe na blisko 2 tys. kobiet z 5 państw europejskich, Stanów Zjednoczonych oraz Kanady – badanie *Good Days Fast* [60]. W badaniu oceniano wpływ choroby na codzienne aktywności, relacje społeczne, produktywność w pracy, samopoczucie emocjonalne, postępowanie w przypadku objawów bólowych, współpracę z lekarzem, a także postrzeganie przez chore dni jako „dni dobre”. Według wyników tego badania, u 63% chorych kobiet ból występował każdego dnia, a u 75% chorych konieczne było stosowanie leków przeciwbólowych. Większość analizowanych chorych (67%) stale poszukiwało nowych możliwości terapeutycznych leczenia bólu, a brak

---



dolegliwości bólowych stanowił najważniejszy aspekt determinujący uznanie dnia jako „dobry dzień”. 68% chorych ukrywało swoje objawy bólowe przed osobami z otoczenia, a 54% chorych uważało, że spotykają się z brakiem zrozumienia pod tym względem. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane pochodzące z badania *Good Days Fast*.

**Tabela 3.**  
**Wyniki badania *Good Days Fast* dotyczące objawów bólowych, N=1958 chorych**

Kryterium		Odsetek chorych
Występowanie dolegliwości bólowych	Obecne stosowanie leków przeciwbólowych	75%
	Codziennie odczuwanie bólu	63%
Ból w kontakcie z lekarzem	Omawianie wpływu bólu na odczuwanie zmęczenie	80%
	Wspominanie o doświadczeniu dolegliwości bólowych	87%
	Stałe poszukiwanie nowych metod terapeutycznych leczenia bólu	67%
Problemy omawiane z lekarzem, związane z odczywanym bólem	Zamiar prowadzenia rozmowy na temat kontroli bólu (ostatecznie temat nie zostaje poruszony przez chorego)	54%
	Uczucie zbyt silnego wstydu, aby poruszać temat odczuwanego bólu	55%
	Wrażenia narzekania w odczuciu chorego w kontekście omawiania występujących dolegliwości bólowych	73%

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Strand 2015* [60]

Przegląd dostępnej literatury analizującej informacje odnośnie chorych na RZS, wskazuje, iż dolegliwości bólowe utrzymują się u wielu chorych pomimo stosowanego leczenia, a ocena odczuwalnego bólu wg kryteriów służących do oceny akceptowalnego stanu zaawansowania (PASS, ang. *Patient Acceptable Symptom State*) świadczy o przekraczaniu zalecanych wartości granicznych przyjętych jako akceptowalne [70].

### 3.4.3. Wpływ na występowanie zmęczenia

Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Nieakceptowalne natężenie zmęczenia utrzymuje się u znacznego odsetka chorych, pomimo prowadzonego postępowania terapeutycznego. Terapie biologiczne podawane z metotreksatem często nie wykazują skuteczności w osiągnięciu istotnej poprawy odczuwania zmęczenia, a chorzy nieodpowiadający na leczenie metotreksatem stale odczuwają utrudnienia związane z objawami zmęczenia [25, 70].

Obserwuje się, iż stale odczuwalne zmęczenie negatywnie wpływa na jakość życia u ponad 50% chorych na RZS. Wykazano, iż zmęczenie w tej populacji w większym stopniu wpływa na jakość życia niż u osób zdrowych. U chorych na RZS obserwuje się wyższe współczynniki niepokoju, niepełnosprawności, stresu społecznego oraz mniejsze wsparcie społeczne [25, 70].

Dostępne wyniki badań sugerują, iż zmęczenie u chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby ma znacznie większe nasilenie niż u chorych z niską aktywnością choroby. Również u chorych z wyższym poziomem markerów stanu zapalnego (liczba obrzękniętych/bolesnych stawów, stężenie CRP) obserwuje się zmęczenie o większej ciężkości niż w przypadku chorych z niskim poziomem markerów stanu zapalnego – dane na podstawie długookresowego badania (8-letni okres obserwacji), przeprowadzonego z udziałem 626 chorych z Holandii. Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na dodatnią korelację pomiędzy zmęczeniem a dolegliwościami bólowymi (czynnik dominujący), stężeniem CRP, wynikiem w skali DAS28<sup>7</sup> oraz poziomem OB [47, 70, 74].

Pomimo, iż redukcja zmęczenia postrzegana jest jako istotny cel terapeutyczny u 40-80% chorych, w wielu badaniach klinicznych nie ocenia się tego objawu. Chorzy leczeni csDMARDs, tj. metotreksat (MTX, ang. *methotrexate*) często nie obserwują klinicznie istotnej poprawy w ocenie odczuwania zmęczenia podczas stosowanej terapii. Zbliżone efekty stwierdza się spośród chorych otrzymujących terapie biologiczne [70].

#### **3.4.4. Wpływ na sprawność fizyczną**

Niepełnosprawność fizyczna spowodowana rozwojem RZS negatywnie wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych aktywności. Związana jest z poranną sztywnością stawów, zmniejszeniem produktywności w pracy oraz niezdolnością do pracy [25, 27].

Wyniki kwestionariusza SF-36 analizowane w badaniach klinicznych wskazują na większy udział funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych w określaniu jakości życia u chorych, względem funkcjonowania psychicznego [25].

Obniżenie sprawności u chorych jest związane z progresją RZS oraz zwiększeniem aktywności choroby. W badaniu przeprowadzonym wśród chorych z Wielkiej Brytanii,

---

<sup>7</sup> skala aktywności choroby (DAS, ang. *Disease Activity Score*) – wersja DAS28

oceniającym wpływ aktywności choroby (skala DAS28) na obniżenie sprawności wśród 194 chorych z wczesnym RZS (czas trwania choroby <12 miesięcy), leczonych DMARDs w zmiennych dawkach, u chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby raportowano stały wzrost wyniku w skali HAQ, świadczący o pogorszeniu się sprawności, pomimo prowadzonej terapii csDMARDs. Utrzymująca się umiarkowana aktywność choroby również związana jest z istotnym obniżeniem sprawności, podobnie jak w przypadku chorych z wysoką aktywnością choroby (10% vs 21%). Podsumowując, niezależnie od stosowanego leczenia, obniżenie sprawności ruchowej u chorych utrzymuje się na nieakceptowalnym poziomie, w szczególności u chorych, którzy nie uzyskali istotnej klinicznie poprawy w ocenie objawów choroby [23].

### 3.4.5. Rokowanie i powikłania

Zarówno przebieg RZS, jak i 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 na RZS czas ten wynosi 12 tygodni [98, 106].

W wytycznych EULAR opublikowanych w 2017 roku wyodrębniono następujące wskaźniki prognostyczne ciężkiej postaci RZS:

- ⊕ aktywność choroby oceniona na podstawie złożonych wskaźników: umiarkowana (po terapii csDMARDs) do wysokiej;
- ⊕ wysokie stężenie wskaźników ostrej fazy (OB, CRP, cytokin, zwłaszcza interleukiny 6 (IL-6));
- ⊕ duża liczba obrzękniętych stawów;
- ⊕ wysokie miano autoprzeciwciał (RF i/lub ACPA);
- ⊕ połączenie powyższych czynników;
- ⊕ występowanie wczesnych nadżerek stawowych;
- ⊕ niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma lekami z grupy csDMARDs [59].

Ponadto, jako czynniki złego rokowania wymienia się wcześnie występującą niepełnosprawność, początek choroby w starszym wieku oraz istnienie zmian pozastawowych [41].

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, miażdżyca i incydenty zakrzepowozatorowe, 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);
- ⊕ zmiany w nerkach (śródmieższowe zapalenie nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek, skrobiawica nerek);
- ⊕ zapalenie naczyń;
- ⊕ zmiany w układzie nerwowym (zespół cieśni nadgarstka, polineuropatia);
- ⊕ powiększenie śledziony;
- ⊕ powiększenie węzłów chłonnych [40, 41, 52].

U 70% chorych z aktywnym, seropozytywnym RZS, u których choroba zajmuje wiele stawów, w czasie 2 lat dochodzi do ich uszkodzenia. Natomiast u około 25% leczonych chorych, w ciągu 5 lat osiągnięta jest remisja kliniczna, umożliwiająca redukcję dawki leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*). Niemniej jednak u części z tych chorych dochodzi do nawrotu i konieczności ponownego zintensyfikowania terapii farmakologicznej [59, 68].

Według danych sprzed czasów rozpowszechnienia terapii biologicznych, u około 25% chorych konieczne było wszczęcie endoprotezy dużego stawu. Obserwowało się, iż zdolność do pracy traci około 50% chorych po 5 latach, a u większości chorych następuje to po około 10 latach choroby. Jednakże warto zaznaczyć, iż 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 terapię rozpoczęły z opóźnieniem, obserwuje się istotnie szybszy postęp niepełnosprawności na przestrzeni 20 lat [24, 36]. 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 [67, 68].

Według danych literaturowych, jedynie u około 8% chorych stwierdza się całkowite ustąpienie objawów choroby po zastosowaniu terapii csDMARDs lub terapii biologicznej. W związku z powyższym jako priorytetowe uznaje się zwiększenie chorem dostępności do terapii nowymi lekami, w celu osiągnięcia remisji klinicznej objawów. Jako leki o potencjalnej wysokiej skuteczności zwraca się uwagę na inhibitory JAK podawane doustnie, w tym na baricytynib, które stanowią preferowaną opcję terapeutyczną względem leków biologicznych [70, 96].

### 3.4.6. Monitorowanie aktywności choroby

Monitorowanie aktywności choroby jest szczególnie ważne w czasie leczenia, w celu osiągnięcia remisji lub małej aktywności choroby. Obejmuje określenie następujących parametrów:

- ⊕ aktywności choroby i stopnia uszkodzenia stawów – wykorzystuje się do tego m.in.:
  - ⊗ skale kliniczne do oceny aktywności RZS: skala aktywności choroby (DAS, ang. *Disease Activity Score*) – wersja DAS28, uproszczona skala aktywności choroby (SDAI, ang. *Simplified Disease Activity Index*), skala aktywności choroby (CDAI, ang. *Clinical Disease Activity Index*);
  - ⊗ ocenę natężenia bólu: wzrokowa skala analogowa (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*), skala numeryczna (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*);
  - ⊗ ogólną ocenę stanu zdrowia chorego: stopnie wydolności czynnościowej wg Steinbrockera;
  - ⊗ ocenę jakości życia: np. za pomocą kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ, ang. *Health Assessment Questionnaire*) krótkiego kwestionariusza oceny stanu zdrowia (SF-36, ang. *6-Item Short Form Health Survey*);
  - ⊗ ocenę niepełnosprawności: wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*);

- ⊗ wskaźniki laboratoryjne;
- ⊗ badania obrazowe: RTG, USG, MRI;
- ⊗ oceny działań niepożądanych (profil bezpieczeństwa) [68].

Opisy wymienionych powyżej poszczególnych skali i kwestionariuszy przedstawiono w załączniku 9.3.

### **Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych**

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (na podstawie skal DAS, DAS28, SDAI, CDAI, skali ACR (ACR20<sup>8</sup>, ACR50<sup>9</sup>, ACR70<sup>10</sup>), a także ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ⊗ ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS, ang. *van der Heijde-modified Total Sharp Score*);
- ⊗ ocena natężenia bólu (wyniki w skali VAS i NRS);
- ⊗ ocena sztywności stawów (wskaźnik porannej sztywności stawów (MJS, ang. *morning joint stiffness*) lub ocena nasilenia sztywności w skali NRS);
- ⊗ ocena jakości życia:
  - ⊗ wynik kwestionariusza SF-36;
  - ⊗ wynik kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (FACIT, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*);
  - ⊗ ocena zmęczenia w skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*);
  - ⊗ ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. radiologiczne kryteria oceny zmian stawowych wg Steinbrockera, stopień sprawności fizycznej wg Steinbrockera);
  - ⊗ ocena za pomocą kwestionariusza HAQ, w tym ocena niepełnosprawności – wynik kwestionariusza HAQ-DI);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

---

<sup>8</sup> ang. *American College of Rheumatology 20% improvement* – 20-procentowa poprawa w skali ACR

<sup>9</sup> ang. *American College of Rheumatology 50% improvement* – 50-procentowa poprawa w skali ACR

<sup>10</sup> ang. *American College of Rheumatology 70% improvement* – 70-procentowa poprawa w skali ACR

---

---

### 3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstotliwość zachorowania 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 zachorowania 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 [40, 68].

W związku z uwagami z pisma u numerze OT.4331.1.2018.KP.JM.ALW.2 analizę uzupełniono o następujące wskaźniki epidemiologiczne dla wszystkich subpopulacji leczonych w ramach *Programu lekowego B.33*:

- ⊕ RZS o wysokiej aktywności: wskaźnik chorobowości na RZS o umiarkowanej do wysokiej aktywności w ogólnej populacji w Norwegii wynosi 0,286% [44]. Na podstawie badań epidemiologicznych w Polsce, można przyjąć iż odsetek osób z wysoką aktywnością choroby (DAS28  $>5,1$  pkt) wynosi u chorych noworozpoznanych 56%, a u chorych, u których zastosowano co najmniej 1 lek z grupy DMARDs – 10,8% [8];
  - ⊕ RZS z postacią uogólnioną – zespół Stilla u dorosłych: roczny współczynnik zachorowalności wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób [12]. Nie odnaleziono danych dla populacji polskiej;
  - ⊕ RZS z wtórną amyloidozą: rozpowszechnienie może być niedoszacowane, jednak przyjmuje się, iż w Europie współczynnik zachorowalności wynosi 5-20% chorych z RZS (najwyższy wskaźnik stwierdzono w Finlandii). Natomiast współczynnik chorobowości dla krajów zachodnich wynosi 0,5-0,86% [43]. Nie odnaleziono danych dla populacji polskiej;
  - ⊕ RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń: dane dla Stanów Zjednoczonych z 2006 roku wskazują, iż zapalenie naczyń występuje u około 15-33 osób na 1 000 chorych z RZS [7]. Nie odnaleziono danych dla populacji polskiej.
-







---

### Perspektywa społeczno-ekonomiczna

Co czwarta osoba chora na RZS prawdopodobnie wymaga leczenia operacyjnego na skutek zniszczenia m.in. dużego stawu, np. kolanowego. Jak wspomniano wcześniej, po pięciu latach choroby, 50% chorych traci zdolność do wykonywania pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100% [40, 68].

W perspektywie społecznej, czynnikami wpływającymi na jakość życia u chorych na RZS są m.in.: uporczywy ból, postępująca niesprawność fizyczna, zmęczenie, depresja, czy stosowane leczenie. Czynniki te w znacznym stopniu oddziałują na funkcjonowanie chorego w społeczeństwie. Dodatkowym problemem wpływającym na udział w życiu społecznym są również problemy natury psychologicznej oraz podejście osób na RZS do tematu swojego zdrowia [49].

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 [52, 55].

### 3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o wysokiej aktywności przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.6.1, 3.6.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie 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 oraz analizy sytuacji refundacyjnej w Polsce na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) 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. (dalej zwanego Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.).

### 3.6.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych na RZS

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem chorych po niepowodzeniu stosowania csDMARDs.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 12 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany w języku polskim. Wytyczne ograniczono do ostatnich 5 lat.

Należy zaznaczyć, iż w 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<sup>11</sup>.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>12</sup>	Rok wydania	Cel
EULAR	2016 [96]	Leczenie chorych na RZS z

<sup>11</sup> 1 z dokumentów stanowi rekomendację finansową dla BAR we wnioskowanym wskazaniu, w związku z tym zostanie on szczegółowo opisany również w kolejnym rozdziale odnoszącym się do opisu rekomendacji finansowych dla interwencji badanej (rozdział 4.1.1)

<sup>12</sup> ACR, ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne; BSR/BHPR, ang. *British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjcy Specjaliści ds. Reumatologii; CRA, ang. *Canadian Rheumatology Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; EULAR, ang. *The European League against Rheumatism* – Europejska Liga Antyreumatyczna; 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

Organizacja <sup>12</sup>	Rok wydania	Cel
		zastosowaniem DMARDs
ACR	2015 [77]	Leczenie chorych na RZS
NICE	2015 [106] oraz 2010, 2011, 2012, 2016a, 2016b i 2017 [101, 102, 103, 104, 105, 107]	Leczenie chorych na RZS
GSR	2014 [99]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs
SFR	2014 [108]	Postępowanie u chorych na RZS
BSR/BHPR	2013 [93]	Terapia tocilizumabem (TCZ) u chorych na RZS
CRA	2012 [95]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs

### Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Zalecenia polskie	2012 [98]	Postępowanie terapeutyczne w RZS

Odnalezione polskie zalecenia terapeutyczne stanowią dokument odnoszący się bezpośrednio do wytycznych 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, a jako najważniejsze uznano dokument europejskich wytycznych. Dodatkowo, warto wspomnieć o opublikowanej uchwale 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 [63].

Poniżej zaprezentowano ogólne zasady zalecanego postępowania terapeutycznego u chorych na RZS w oparciu o najnowsze wytyczne EULAR 2016, natomiast szczegółowy opis zaleceń przedstawiono przede wszystkim w odniesieniu do chorych stanowiących wnioskowaną populację dla baricytynibu, tj. chorych po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania csDMARDs.

---

## Ogólne zasady postępowania (na podstawie EULAR 2016)

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.

W leczeniu chorych na RZS należy kierować się głównymi zasadami:

- ⊕ terapia chorych na RZS powinna opierać się na najlepszym dostępnym leczeniu w oparciu o wspólną decyzję chorego oraz lekarza reumatologa;
- ⊕ jako kryteria wyboru terapii należy brać pod uwagę aktywność choroby, progresję zmian strukturalnych, choroby towarzyszące oraz bezpieczeństwo leczenia;
- ⊕ lekarzem prowadzącym pierwszego kontaktu dla chorego na RZS powinien być reumatolog;
- ⊕ rozpoznanie RZS u chorego niesie ze sobą bardzo wysokie indywidualne koszty medyczne oraz społeczne, które należy uwzględnić w procesie postępowania terapeutycznego.

Ogólny schemat postępowania terapeutycznego u chorych na RZS można zaprezentować w następujących punktach:

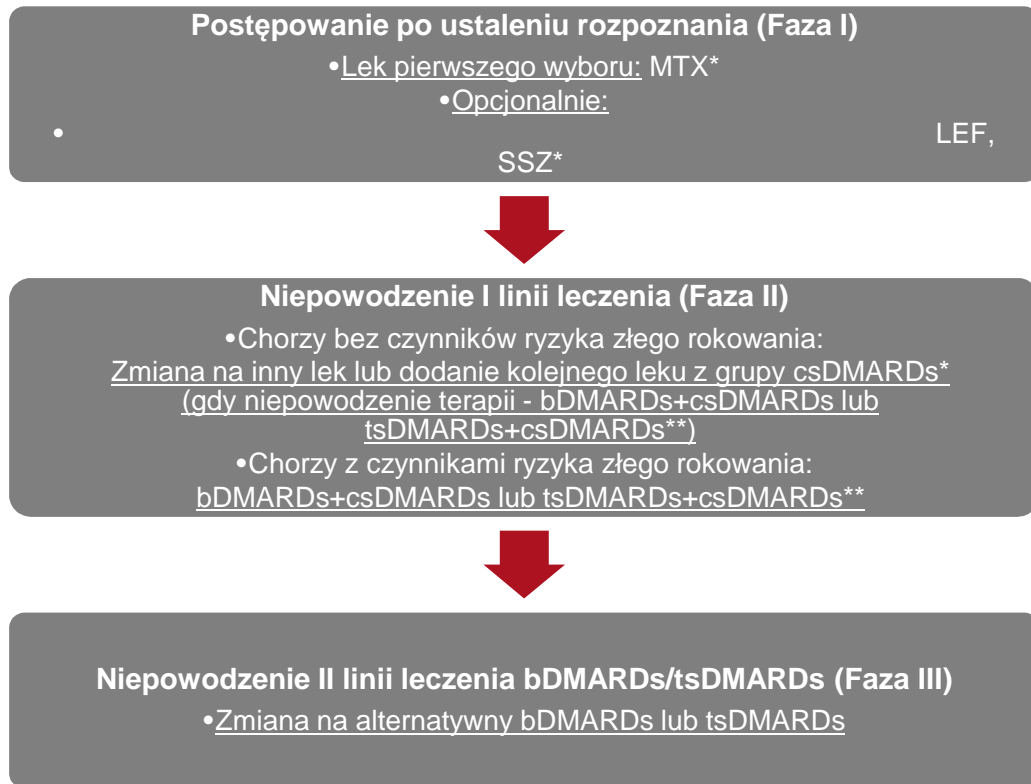
- ⊕ leczenie csDMARDs należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo małej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka chorych;
  - ⊕ leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji lub utrzymującą się małą aktywność choroby (zwłaszcza u osób z długotrwałym RZS);
  - ⊕ chorzy powinni być ściśle monitorowani z uwagi na konieczność dostosowywania terapii i dawkowania w zależności od aktywności choroby – zaleca się monitorowanie chorego co 1-3 miesiące oraz dostosowanie terapii w przypadku braku poprawy po 3 miesiącach lub nieosiągnięcia efektu terapeutycznego po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii;
  - ⊕ za lek pierwszego wyboru uznawany jest metotreksat (MTX). 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);
- ⊕ należy rozważyć krótkotrwałe dołączenie do terapii glikokortykosteroidów (GKS) 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, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy (można zastosować w skojarzeniu 2 lub więcej syntetycznych DMARDs) – chorzy z dobrym rokowaniem;
- ⊕ w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego po zastosowaniu pierwszego csDMARDs u chorych ze złym rokowaniem (występowanie czynników ryzyka) zaleca się dołączenie do terapii leku z grupy bDMARDs lub terapii celowanymi syntetycznymi DMARDs (tsDMARDs, ang. *targeted synthetic DMARDs*): baricytynib lub tofacytynib – dotychczasowe doświadczenia kliniczne związane są z bDMARDs;
- ⊕ 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 (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor*), innymi bDMARDs o odmiennym mechanizmie działania lub tsDMARDs skojarzonymi z MTX;
- ⊕ 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.

Na poniższym diagramie zaprezentowano w sposób uproszczony schemat postępowania terapeutycznego u chorych na RZS.

**Rysunek 1**

**Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na RZS (w oparciu o najnowsze zalecenia EULAR z 2016 roku)**



\*możliwa/zalecana terapia skojarzona z GKS stosowanymi krótkoterminowo

\*\*dane z badań klinicznych wskazują, że skuteczność BAR względem inhibitorów TNF-alfa może być wyższa

**Wytyczne w postępowaniu terapeutycznym po niepowodzeniu csDMARDs**

Poniżej przedstawiono zalecenia na podstawie wszystkich analizowanych dokumentów zawierających wytyczne kliniczne. Za najistotniejsze natomiast należy uznać wytyczne wydane przez EULAR, NICE oraz ACR, jako wytyczne najwyższej rangi (wytyczne europejskie i amerykańskie), a także uwzględniające najnowsze dane kliniczne, również dane na temat innowacyjnych metod leczenia.

U chorych na RZS ścieżka terapeutyczna zależna jest m.in. od obecności tzw. czynników złego rokowania, które wg wytycznych EULAR 2016 to m.in.: aktywność choroby umiarkowana do wysokiej (pomimo leczenia csDMARDs), wysokie stężenie wskaźników stanu zapalnego, wysokie miano RF i/lub ACPA, znaczna liczba obrzękniętych stawów,

---

wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków csDMARDs oraz kombinacje powyższych.

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).

Gdy występują czynniki 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. BSR/BHPR z 2013 roku zaleca terapię tocilizumabem w skojarzeniu z MTX już w przypadku nieskuteczności MTX (bez uwzględnienia obecności czynników rokowniczych).

**Najnowsze wytyczne kliniczne NICE 2017, EULAR 2016 oraz ACR 2015 w ramach terapii RZS uwzględniają na równi z lekami z grupy bDMARDs podawanie leków tsDMARDs – baricytynib lub tofacytynib.** Wytyczne europejskie z 2016 roku ograniczają terapię tsDMARDs (tak jak dla bDMARDs) wyłącznie do grupy chorych z obecnością czynników złego rokowania. Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że skuteczność BAR względem inhibitorów TNF-alfa może być wyższa.

Jako zalecane bDMARDs wymieniane są inhibitory TNF-alfa (adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF)) oraz tocilizumab (TCZ), abatacept (ABA) oraz rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*). Rytuksymab wymieniany jest w wytycznych EULAR 2016, SFR 2014 oraz CRA 2012, natomiast jego 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).

Ponadto, zaleca się aby u chorych na RZS podczas wprowadzania lub zmiany dawkowania csDMARDs, zastosować przez krótki okres GKS w niskich dawkach (EULAR 2016).

### **Postępowanie po uzyskaniu remisji**

Jak podkreślone zostało w wytycznych EULAR z 2016 roku, brak jest obecnie dowodów naukowych pozwalających na jednoznaczne określenie warunków kontynuowania lub zakończenia leczenia u chorych, u których stwierdzono remisję (określaną jako uzyskanie wyniku w skali SDAI  $\leq 3,3$  pkt lub remisję wg Boolean'a definiowaną jako redukcję objawów choroby do stwierdzenia występowania u chorego  $\leq 1$  tkliwego stawu,  $\leq 1$  obrzękniętego stawu, redukcję stężenia CRP  $\leq 1$  mg/dl oraz uzyskanie wyniku wg ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego  $\leq 1$  pkt (w skali od 0-10 punktów) [4]). Po zakończeniu terapii, może dojść do nawrotu choroby, w przypadku której uzyskanie ponownej remisji może być trudniejsze.

Zaleca się, aby ewentualne zakończenie terapii rozważać jedynie w przypadku uzyskania utrwalonej remisji, definiowanej jako remisja utrzymująca się co najmniej przez kilka miesięcy (Zalecenia polskie z 2012 roku odnoszą się do 12 miesięcy). W pierwszej kolejności należy odstawić GKS, a następnie – gdy efekt terapeutyczny się utrzymuje – można rozważyć stopniowe odstawienie bDMARDs (zmniejszenie dawki, zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami). Stopniowe zmniejszenie dawkowania csDMARDs można rozpocząć po uzyskaniu długotrwałej remisji, jednakże brakuje wystarczających danych klinicznych stanowiących wiarygodną argumentację takiego postępowania.

W poniższej tabeli zaprezentowano opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu chorych na RZS, w podziale na główne fazy leczenia.

---

**Tabela 4.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na RZS w podziale na główne fazy terapeutyczne**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
<b>Chorzy po ustaleniu rozpoznania – I faza leczenia</b>		
<i>EULAR 2016</i>	<b>MTX</b>	<u>MTX</u> 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): <u>MTX</u> 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 na RZS ( $\geq 6$ miesięcy od rozpoznania): <u>MTX</u> 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>		<u>MTX</u> w skojarzeniu z innym lekiem DMARDs jako terapia I wyboru z krótkoterminową terapią dodaną <u>GKS</u> . W przypadku przeciwwskazań do politerapii zaleca się monoterapię DMARDs.
<i>GSR 2014</i>		<u>MTX</u> w dawce 15 mg/tydzień zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1]
<i>SFR 2014</i>		<u>MTX</u> zalecany jako terapia I wyboru. Optymalną dawkę należy osiągnąć w czasie maksymalnie 4-8 tygodni. [Siła dowodów – A]
<i>CRA 2012</i>		<u>MTX</u> 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>		<u>MTX</u> 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>		<b>Inne leki z grupy csDMARDs (LEF, SSZ, sole)</b>
<i>GSR 2014</i>	<u>LEF</u> lub <u>SSZ</u> stanowi odpowiednią alternatywę w przypadku braku możliwości zastosowania MTX. Brak dowodów na wyższość	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
	<b>złota)</b>	stosowania politerapii względem monoterapii w ramach I linii leczenia. [Siła dowodów – 1]
SFR 2012		<u>LEF</u> lub <u>SSZ</u> 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: <u>LEF p.o.</u> (100 mg/dobę przez 3 dni, następnie 20 mg/tydzień), <u>SSZ p.o.</u> (1 g, 2 razy/dobę, maksymalnie 3g/dobę), <u>sole złota domięśniowo</u> (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	<b>Terapia skojarzona csDMARDs</b>	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	<b>bDMARDs</b>	Stosowanie bDMARDs z grupy <u>inhibitorów TNF-alfa</u> 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	<b>Leki przeciwmalaryczne</b>	Leki przeciwmalaryczne: <u>chlorochina p.o.</u> (250 mg/dobę, przez 5 dni w tygodniu), <u>hydroksychlorochina p.o.</u> (200 mg/dobę) mogą mieć zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania csDMARDs oraz u chorych z niewielkim nasileniem choroby.
EULAR 2016	<b>GKS</b>	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 lub w przypadku zaostrzenia choroby. [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2015		<u>GKS</u> (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.
GSR 2014		GKS (niskie do umiarkowanie wysokie dawki) zalecane są jako terapia dodana do indukcyjnej terapii csDMARDs. [Siła dowodów – 1]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
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.
<b>Chorzy po niepowodzeniu csDMARDs – II faza leczenia</b>		
NICE 2017	tsDMARDs (w tym BAR) +csDMARDs	<b>U chorych z wysoką aktywnością choroby</b> (DAS28 >5,1 pkt) rekomenduje się terapię <b>BAR</b> 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		<b>U chorych z czynnikami ryzyka złego rokowania</b> , zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego tsDMARDs z csDMARDs. Wymieniane tsDMARDs: <u>baricytynib</u> , <u>tofacytynib</u> . [Siła dowodów – 1b; Poziom rekomendacji – A] Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że skuteczność BAR względem inhibitorów TNF-alfa może być wyższa.
ACR 2015		<u>tsDMARDs</u> – <u>tofacytynib</u> (z lub bez MTX) – w przypadku niepowodzenia monoterapii csDMARDs [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – silna] – chorzy na RZS $\geq 6$ miesięcy od rozpoznania.
EULAR 2016	csDMARDs	<b>Inne leki z grupy csDMARDs</b> (zmiana leku lub terapia dodana) zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem 1 leku csDMARDs u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]
ACR 2015		Terapia <u>skojarzona z innymi csDMARDs</u> (z lub bez MTX) zalecana u chorych z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – niska] lub u chorych na RZS $\geq 6$ miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej] [Poziom rekomendacji – silna]
GSR 2014		Terapia <u>skojarzona z innymi csDMARDs</u> ( <u>LEF</u> , <u>SSZ+hydroksychlorochina</u> ) zalecana jest w przypadku nieskuteczności monoterapii lekiem pierwszego wyboru z tej grupy, u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – 2]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		Alternatywnie można rozważyć terapię solami złota, hydroksychlorochiną, cyklosporyną A lub azatiopryną lub też MTX+cyklosporyną, jednakże leki te nie są wymieniane jako głównie zalecane.
SFR 2014		<u>Inne leki z grupy csDMARDs</u> (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: <u>MTX</u> , <u>LEF</u> , <u>SSZ</u> , <u>sole złota</u> (lek Tauredon®).
EULAR 2016	<b>bDMARDs +csDMARDs</b>	<b>U chorych ze złym rokowaniem</b> , zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs. [Siła dowodów – 1a/1b; Poziom rekomendacji – A] Dotychczasowe doświadczenia kliniczne związane są z bDMARDs. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D] Zalecane bDMARDs: inhibitory TNF-alfa ( <u>ADA</u> , <u>CTP</u> , <u>ETA</u> , <u>GOL</u> , <u>INF</u> ), <u>ABA</u> , <u>TCZ</u> , <u>RTX</u> .
NICE 2016b		<u>ABA</u> , <u>ADA</u> , <u>ETA</u> , <u>INF</u> , <u>CTP</u> , <u>GOL</u> lub <u>TCZ</u> jest zalecany jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z <u>MTX</u> , w leczeniu chorych z <b>ciężkim nasileniem RZS</b> (DAS28 >5,1) i <b>niepowodzeniem terapii skojarzonej leków csDMARDs</b> . 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		<u>bDMARDs</u> – 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 na RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania); Poziom rekomendacji – silna]; Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): preferowana terapia <u>inhibitorami TNF-alfa</u> (z lub bez MTX) względem tofacytynibu w monoterapii (z lub bez MTX). [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
GSR 2014		Zaleca się rozważenie <u>leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs</u> , u chorych: * <b>ze złym rokowaniem</b> [Siła dowodów – 5]; * <b>po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs</b> w monoterapii lub w skojarzeniu [Siła dowodów – 1]. Rozpatrywane leki bDMARDs: <u>ABA</u> , <u>ADA</u> , <u>CTP</u> , <u>ETA</u> , <u>GOL</u> , <u>INF</u> , <u>TCZ</u> . 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		<b>U chorych ze złym rokowaniem</b> , zaleca się rozważenie <u>leczenia skojarzonego csDMARDs z bDMARDs</u> – <u>inhibitory TNF-alfa</u> , <u>ABA</u> , <u>TCZ</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<p>lub <u>RTX</u>. [Siła dowodów – D]</p> <p>RTX zalecany jest jedynie w przypadku przeciwwskazań do innych bDMARDs.</p> <p>Zaleca się leczenie skojarzone bDMARDs z <u>MTX</u>. [Siła dowodów – A]</p>
BSR/BHPR 2013		<p><u>TCZ</u> w skojarzeniu z <u>MTX</u> jest zalecany do stosowania w przypadku nieskuteczności MTX (z niestwierdzoną nietolerancją MTX). [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B]</p> <p><u>TCZ</u> w monoterapii zalecany jest do stosowania w przypadku nietolerancji MTX. [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B]</p>
CRA 2012		<p><u>bDMARDs</u> zalecane są u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>nieskutecznie leczonych csDMARDs w monoterapii, z wysoką aktywnością choroby i występowaniem czynników złego rokowania</b> – preferowane <u>inhibitory TNF-alfa</u> [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A];</li> <li>⊗ <b>po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs</b> (w tym MTX, o ile nie ma przeciwwskazań) stosowanych w monoterapii lub politerapii przez co najmniej 3 miesiące [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D].</li> </ul> <p><u>MTX</u> jako terapia dodana jest zalecana w celu wzmocnienia działania bDMARDs. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Zaleca się stosowanie bDMARDs z grupy inhibitorów <u>TNF-alfa</u>, <u>ABA</u> lub <u>TCZ</u>. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p> <p><u>RTX</u> zalecany jest w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p>
Zalecenia polskie 2012		<p>Zaleca się <u>bDMARDs</u> w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: inhibitorami TNF-alfa: <u>ADA</u> <u>podskórnie</u> (s.c., łac. <i>subcutaneous</i>) (40 mg co drugi tydzień), <u>CTP</u> <u>s.c.</u> (400 mg 0. i 2. tyg., następnie co 4 tyg.), <u>ETA</u> <u>s.c.</u> (50 mg/tydzień), <u>GOL</u> <u>s.c.</u> (50 mg/miesiąc), <u>INF</u> <u>dożylnie</u> (i.v., łac. <i>intravenous</i>) (3 mg/kg/tydzień w 0., 2., 6. tyg., następnie co 8 tyg.; wyłącznie w skojarzeniu z MTX) <b>u chorych ze złym rokowaniem</b>.</p>
ACR 2015	GKS	<p>Chorzy z wczesnym RZS (&lt;6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie <u>GKS</u> w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby, pomimo stosowania bDMARDs. [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p> <p>Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas w przypadku rzutów choroby. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
<b>Chorzy po niepowodzeniu bDMARDs/tsDMARDs – III faza leczenia</b>		
NICE 2017	tsDMARDs +csDMARDs	<p><b>U chorych z ciężkim nasileniem choroby</b> (DAS28 &gt;5,1 pkt) oraz z <b>przeciwwskazaniami do stosowania RTX</b>, rekomenduje się terapię <u>BAR</u> w skojarzeniu z MTX.</p> <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	bDMARDs /	<p>W przypadku niepowodzenia bDMARDs/tsDMARDs zaleca się zastosowanie:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
2016	tsDMARDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ alternatywnego bDMARDs: <u>ADA</u>, <u>CTP</u>, <u>ETA</u>, <u>GOL</u>, <u>INF</u>, <u>ABA</u>, <u>TCZ</u>, <u>RTX</u>;</li> <li>⊕ alternatywnego tsDMARDs: <u>tofacytynib</u>, <u>baricytynib</u>.</li> </ul> <p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa można rozważyć zastosowanie innego leku z tej grupy. W przypadku nieskuteczności 2 inhibitorów TNF-alfa należy rozpocząć terapię lekiem o odmiennym mechanizmie działania. [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 <u>skojarzenie 1 lub 2 leków z grupy csDMARDs z bDMARDs</u> (inhibitory TNF-alfa) względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa. [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna]</p>
		<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w monoterapii – preferowany <u>inny niż TNF-alfa bDMARDs</u> (z lub bez MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ względem innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa (z lub bez MTX) [Siła dowodów – niska do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – warunkowa];</li> <li>⊕ względem tofacytynibu (z lub bez MTX) [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</li> </ul>
	bDMARDs / tsDMARDs + csDMARDs/	<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ preferowany <u>inny bDMARDs</u> z grupy leków <u>innych niż inhibitory TNF-alfa</u> (z lub bez MTX) względem tofacytynibu (z lub bez MTX) [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa];</li> <li>⊕ preferowany <u>tofacytynib</u> (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].</li> </ul> <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"> <li>⊕ w pierwszej kolejności bDMARDs inny niż inhibitor TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytynibu;</li> <li>⊕ przy utrzymującej się nieskuteczności – tofacytynib (z lub bez MTX) względem kolejnego inhibitora TNF-alfa. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</li> </ul>
GSR 2014	sDMARDs + bDMARDs	<p>W przypadku niepowodzenia 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zastosowanie <u>alternatywnego inhibitora TNF-alfa</u> lub innego leku bDMARDs: <u>ABA</u>, <u>RTX</u> lub <u>TCZ</u> z MTX. [Siła dowodów – 2]</p> <p>Rozpatrywane leki bDMARDs: <u>ABA</u>, <u>RTX</u>, <u>inhibitory TNF-alfa</u>, <u>TCZ</u>. W przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, ETA, CTP lub TCZ można zastosować w monoterapii.</p>
GSR 2014	Inne leki DMARDs / immunoterapie	<p>W przypadku <b>nieskuteczności lub przeciwwskazań do powszechnie zalecanych leków</b>, należy rozważyć u chorych zastosowanie innych leków z grupy DMARDs lub terapii immunologicznych. [Siła dowodów – 5]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
SFR 2014	csDMARDs + bDMARDs	<p>W przypadku niepowodzenia bDMARDs zaleca się zastosowanie <u>alternatywnego bDMARDs</u>.</p> <p>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]</p>
CRA 2012	csDMARDs + bDMARDs	<p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa stosowanego w monoterapii, zaleca się <u>dodanie MTX</u> do terapii. [Siła dowodów – II; Poziom rekomendacji – B]</p>
		<p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa</u> [Siła dowodów – I/II; Poziom rekomendacji – B];</li> <li>⊗ <u>innego leku bDMARDs (ABA, TCZ, RTX)</u> [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – B].</li> </ul>
		<p>W przypadku nieskuteczności leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>ABA</u> lub <u>TCZ</u> [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A];</li> <li>⊗ <u>RTX</u> – w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A].</li> </ul>
	Inne leki DMARDs / leki eksperymentalne	<p>W przypadku nieskuteczności 2 leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się zmianę na bDMARDs o odmiennym mechanizmie działania: <u>ABA</u>, <u>RTX</u> lub <u>TCZ</u>. [Siła dowodów – II/IV; Poziom rekomendacji – C]</p> <p><b>W przypadku nieskuteczności ABA, TCZ lub RTX</b> rozważyć należy zmianę na inny lek z grupy bDMARDs lub na csDMARDs uprzednio niestosowane lub rozpoczęcie terapii eksperymentalnej. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]</p>
Zalecenia polskie 2012	bDMARDs + csDMARDs	<p>W przypadku nieskuteczności bDMARDs zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ alternatywnego inhibitora TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: <u>ADA</u>, <u>CTP</u>, <u>ETA</u>, <u>GOL</u>, <u>INF</u> (wyłącznie w skojarzeniu z MTX);</li> <li>⊗ leku biologicznego o innym mechanizmie działania: <u>ABA</u> (10 mg/kg/tydzień, w 0., 2. tyg., następnie co 4 tyg.; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX lub innymi csDMARDs), <u>RTX i.v.</u> (2 wlewy 1000 mg co 14 dni; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX), <u>TCZ i.v.</u> (8 mg/kg co 4 tyg.).</li> </ul>
NICE 2010/ NICE 2011/ NICE 2012/ NICE 2016a		<p><u>RTX+MTX</u> 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><u>Inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, INF, GOL lub ETA)</u>, <u>ABA</u> lub <u>TCZ</u> w skojarzeniu z <u>MTX</u> 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><u>ADA</u>, <u>CTP</u> lub <u>ETA</u> są zaleca do stosowania w monoterapii w przypadku gdy terapia RTX+MTX jest niemożliwa z uwagi na</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez MTX. <u>ABA, ADA, CTP, ETA, INF</u> powinny być stosowane jedynie przy uzyskaniu odpowiedniej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii.
ACR 2015	GKS	Chorzy na RZS ( $\geq 6$ miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie <u>krótkoterminowej terapii GKS w niskiej dawce</u> w przypadku utrzymującej się aktywności choroby / rzutów choroby, pomimo stosowania csDMARDs czy bDMARDs. [Siła dowodów – umiarkowana do wysokiej / bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2015		<u>Długoterminowe stosowanie GKS</u> można rozważyć jedynie w przypadku rozważenia ryzyka z tym związanego i przy braku innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania (w tym bDMARDs).
<b>Chorzy po uzyskaniu remisji / odpowiedzi na leczenie – zakończenie terapii</b>		
EULAR 2016	DMARDs	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] Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków sDMARDs może być rozważane w przypadku chorych z utrwaloną remisją. [Siła dowodów – 4; Poziom rekomendacji – C]
ACR 2015		Nie zaleca się całkowitego odstawienia wszystkich terapii stosowanych w leczeniu RZS. Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków bDMARDs lub tofacytynibu zaleca się w przypadku stwierdzonej u chorego remisji. [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – warunkowa] Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków csDMARDs może być rozważane w przypadku chorych z remisją. [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
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 $\leq 5$ 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]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Zalecenia polskie 2012		<p>Stopniowe odstawienie bDMARDs i/lub csDMARDs można rozważyć w przypadku chorych z utrwaloną remisją (utrzymująca się przez 12 miesięcy) po skutecznym odstawieniu GKS.</p> <p>W pierwszej kolejności zaleca się stopniowo odstawiać bDMARDs, natomiast odstawianie lub zmniejszenie dawki DMARDs można rozpocząć po uzyskaniu długotrwałej remisji.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

**Wytyczne EULAR 2016 [97]:**

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 – bezpośrednie dowody o sile II lub ekstrapolacja dowodów o sile I

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

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

---

### 3.6.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>13</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych zalecanych jako terapia chorych w analizowanym wskazaniu (wymienionych w powyższym podrozdziale). Łącznie odnaleziono 15 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Program lekowy leczenia RZS	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2009	2009 [82]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 6/2017	2017 [78]
bDMARDs (ADA, INF, GOL, CTP, ETA, RTX, TCZ)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 142/2015	2015 [79]
TCZ	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2010	2010a [81]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 93/2011	2011a [88]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 99/2012	2012a, 2012b, 2012c [89, 90, 91]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 100/2012	
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101/2012	
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 236/2014	2014a [92]
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 35/2017	2017 [83]	
ABA	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 8/2010	2010b [80]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 82/2014	2014b [86]
GOL	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2013	2013 [87]
CTP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 61/2012	2012d [84]
RTX	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 79/2011	2011b [85]

Wszystkie odnalezione dokumenty wydane przez AOTMiT odnosiły się do zasadności finansowania leków z grupy bDMARDs w ramach Programów lekowych leczenia chorych na RZS. Rekomendacje dotyczyły ABA, ADA, CTP, ETA, GOL, INF, RTX oraz TCZ.

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

<sup>13</sup> W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

---

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 na RZS.

Najbardziej aktualne zmiany w obecnym programie lekowym B.33 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.

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 alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitor TNF-alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, a także 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).

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy leczenia RZS	Opinia Rady Przejrzystości 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>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>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 (PTR) – 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> <p>Nowe zapisy w Programie lekowym wprowadzono od marca 2017 roku (szczegółowy opis w rozdziale 3.6.3).</p>
	Rekomendacja Prezesa 2009	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych.	<p>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>Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>świadczenia istotnie poprawi dostęp chorych do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania chorych i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>
<p>bDMARDs (ADA, INF, GOL, CTP, ETA, RTX, TCZ)</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości 2015</p>	<p>Negatywna / Pozytywna</p>	<p>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>	<p>Rada uważa za <u>niezasadne</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ stosowanie inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii TCZ;</li> <li>⊕ stosowanie w szczególnych przypadkach inhibitora TNF-alfa po wcześniejszym leczeniu RTX;</li> <li>⊕ stosowanie RTX po niepowodzeniu terapii TCZ;</li> <li>⊕ stosowanie ADA, GOL, CTP, ETA, TCZ z csDMARDs innymi niż MTX, tj. z SSZ lub LEF.</li> </ul> <p>Rada uważa za <u>zasadne</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 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;</li> <li>⊕ zastosowanie w szczególnych przypadkach TCZ po wcześniejszym leczeniu RTX.</li> </ul> <p>Powyższe opinie wydano na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych EULAR z 2013 roku i ACR z 2012 roku oraz dostępnych dowodów naukowych.</p>
<p>Tocilizumab</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2010a</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>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>	<p>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>Jakość badań klinicznych przedstawionych do oceny przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej przez podmiot odpowiedzialny uzasadnia ich wiarygodność. W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównania bezpośrednie,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>których wyniki wskazały, że w zakresie większości punktów końcowych TCZ okazał się skuteczniejszy. Prezes Agencji uważa za wskazane ściśle 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>
	Rekomendacja Prezesa 2011a	Pozytywna	<p>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>	<p>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>Korzyści ze stosowania TCZ są porównywalne do korzyści z terapii pozostałymi lekami biologicznymi.</p>
	Rekomendacje Prezesa 2012a, 2012b, 2012c	Pozytywna	<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>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>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</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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> <p>Lek powinien być wydawany bezpłatnie i finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>
	Rekomendacja Prezesa 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>	<p>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>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 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>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>Profil bezpieczeństwa oraz korzyści kliniczne ze stosowania leku w postaci podskórnej są porównywalne jak w przypadku dożylnego</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				stosowania wnioskowanego produktu. 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.
Abatacept	Rekomendacja Prezesa 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>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>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> <p>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.</p>
	Rekomendacja Prezesa 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>	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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>ma uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu.</p> <p>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.</p>
Golimumab	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	<p>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>	<p>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>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>
Certolizumab pegol	Rekomendacja Prezesa 2012d	Pozytywna	<p>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>	<p>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></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją CTP w ramach wnioskowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego</i></p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p><i>zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol.</i></p> <p>Odnalezione 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>
Rytuksymab	Rekomendacja Prezesa 2011b	Pozytywna	<p>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>	<p>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>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>

### 3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – Program lekowy B.33

Aktualnie w Polsce leczenie chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia 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.*

Program ten obejmuje specyficzną grupę chorych, spełniających określone kryteria, w tym jako najważniejsze należy wymienić:

- ⊕ 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.):
  - ⊕ duża aktywność choroby – wynik w skali DAS28 >5,1 lub w skali DAS >3,7 lub w skali SDAI >26;
  - ⊕ niezależnie od aktywności choroby – z postacią uogólnioną RZS (Zespół Stilla u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

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).

Ww. 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.

Do programu lekowego B.33 kwalifikują się również chorzy, leczeni uprzednio lekami biologicznymi w ramach programów lekowych (również ponowna kwalifikacja do programu). W tej grupie nie ma zastosowania kryterium odnoszące się do stopnia aktywności choroby, a w ramach rozpatrywanego leczenia należy wziąć pod uwagę, iż:

- ⊕ do terapii inhibitorem TNF-alfa kwalifikują się chorzy po terapii 1 lub 2 inhibitorami TNF-alfa, TCZ lub RTX;
- ⊕ do terapii TCZ kwalifikują się chorzy po terapii 1, 2 lub 3 inhibitorami TNF-alfa lub RTX;
- ⊕ do terapii RTX kwalifikują się chorzy po terapii 1, 2 lub 3 inhibitorami TNF-alfa lub TCZ.

Kwalifikacja do terapii inhibitorami TNF-alfa lub TCZ po wcześniejszym leczeniu RTX, może nastąpić po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki tego leku, z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

U chorych na RZS w ramach programu lekowego B.33 nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 5 leków bDMARDs, w tym nie więcej niż:

- ⊕ 2 leków z grupy inhibitorów TNF-alfa – w przypadku ich nieskuteczności;
- ⊕ 3 leków z grupy TNF-alfa – terapia trzecim lekiem z tej grupy możliwa jest wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyny odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy wynikały z nietolerancji i/lub działań niepożądanych, których można uniknąć stosując trzeci lek z tej grupy.

Program lekowy nie dopuszcza również ponownego leczenia tą samą substancją czynną, w przypadku wcześniejszej jej nieskuteczności.

Czas leczenia w Programie lekowym B.33 przy pierwszym podawaniu bDMARDs nie może przekraczać 18 miesięcy (ograniczenia te nie dotyczą stosowania RTX). Z programu wyłączani są chorzy:

- ⊕ po 3 miesiącach od pierwszego podania inhibitora TNF-alfa lub TCZ, w przypadku nieuzyskania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby;
- ⊕ po 6 miesiącach od pierwszego podania bDMARDs w przypadku niestwierdzenia uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby (gdy uzyskanie remisji nie jest możliwe) – w zapisach programu lekowego jest możliwość wydłużenia tego czasu w szczególnych przypadkach;
- ⊕ z utratą adekwatnej odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ z utrzymującą się przez 12-15 miesięcy remisją lub niską aktywnością choroby;

- ⊕ w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, stanowiących przeciwwskazania do terapii.

Wg zapisów w programie lekowym, jeśli u chorego zaprzestano podawania inhibitorów TNF-alfa lub TCZ z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu w okresie poniżej 12 tygodni – wtedy decyzja o długości leczenia oraz schemacie dawkowania po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji należy do lekarza prowadzącego.

Jako mierniki aktywności choroby, przyjęto następujące wartości skal:

- ⊕ remisja choroby: DAS28  $\leq 2,6$  lub DAS  $\leq 1,6$ , lub SDAI  $\leq 3,3$ ;
- ⊕ niska aktywność choroby: DAS28  $\leq 3,2$  lub DAS  $\leq 2,4$ , lub SDAI  $\leq 11$ ;
- ⊕ umiarkowana aktywność choroby: DAS28  $\leq 5,1$  lub DAS  $\leq 3,7$ , lub SDAI  $\leq 26$ ;
- ⊕ nawrót choroby: wzrost wartości względem wartości w momencie odstawienia terapii: wzrost DAS28 o  $>1,2$  lub wzrost DAS o  $>1,2$  lub wzrost SDAI o  $>5$ .

Warto nawiązać również do Stanowiska PTR zawierającego komentarz do zmian wprowadzonych do Programu lekowego w marcu 2017 roku. Zgodnie z obecnymi zapisami w Programie lekowym, wprowadzona została bardzo korzystna regulacja mówiąca, że jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby 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, należy do lekarza prowadzącego. Pozwoli to na wydłużenie aktywnej terapii i na podstawie aktualnej wiedzy medycznej, na zmniejszenie dawki leku lub częściej, na wydłużeniu odstępu pomiędzy podaniami z jednoczesnym zachowaniem skuteczności klinicznej, co może zmniejszyć obciążenie chorego i koszty leczenia [62].

Pełny opis programu lekowego został zaprezentowany w załączniku 9.1.

### 3.6.4. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

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

- ⊗ csDMARDs: MTX, LEF, SSZ oraz chlorochina;
- ⊗ 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 dla wszystkich chorych z aktywnym RZS (jedynie SSZ finansowana jest pod warunkiem oporności na leczenie z zastosowaniem NLPZ).

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, którzy muszą spełniać dodatkowo odpowiednie warunki kwalifikacji, szczegółowo opisano w rozdziale 3.6.3.

Lekami niefinansowanymi 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 na RZS.

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



**Tabela 6.**  
**Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych**

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<b>csDMARDs</b>		
<p><b>Metotreksat</b> (Metotab®, Methotrexat-Ebewe®, Trexan®, Metex®, Methofill®, Namaxii®, Ebetrexat®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne:</b> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ okazało się nieskuteczne. 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><b>Leflunomid</b> (Leflunomide medac®, Leflunomide Sandoz®, Arava®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Aktywna postać RZS.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Aktywna postać artropatii łuszczycowej u dorosłych chorych.</p>
<p><b>Sulfasalazyna</b> (Salazopyrin EN®, Sulfasalazin EN®, Sulfasalazin Krka®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30%</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne:</b> Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne:</b> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ. Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna).</p>

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
Chlorochina (Arechin®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne:</b> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; Porfiria skórna późna.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30%</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Reumatoidalne zapalenie stawów. Zimnica (zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malaria) 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>
Hydroksychlorochina (Plaquenil®, Quensyl®)	<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>	
Sole złota (Tauredon®)	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce. Koniec dopuszczenia do obrotu.</p>	
<b>bDMARDs</b>		
Abatacept (Orencia®)	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>	
Adalimumab (Inhibitor TNF alfa) (Humira®)	<p><b>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).</b></p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p>W ramach programu lekowego bDMARDs należy stosować w skojarzeniu z MTX.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie ADA, CTP, ETA i TCZ łącznie z SSZ lub LEF.</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®)	<p>W ramach programu lekowego bDMARDs należy stosować w skojarzeniu z MTX.</p>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
Rytuksymab (MabThera®)		
tsDMARDs		
Tofacytynib (Xeljanz®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	
Baricytynib (Olumiant®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.* oraz strona internetowa <http://pharmindex.pl/index.php> [9, 50]

### 3.7. Wybór populacji docelowej

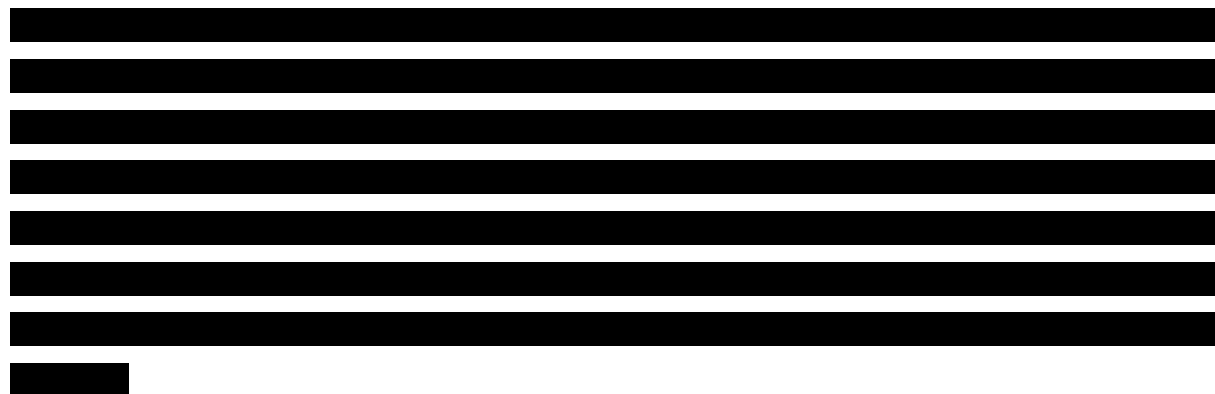
Wskazanie do stosowania baricytynibu rozpatrywane we wniosku refundacyjnym (populacja docelowa) zostało zdefiniowane w oparciu o wskazanie określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Olumiant®* [18], które obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o aktywności od umiarkowanej do wysokiej, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.

Zgodnie ze wskazaniem w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach zmienionego, obecnie obowiązującego programu lekowego (Program lekowy: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* – Załącznik B.33, zaprezentowano w rozdziale: 9.2).

W związku z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, uwzględniając specyficzne kryteria włączenia do *Programu lekowego B.33*, wnioskowane wskazanie zawężono do chorych z wysoką aktywnością choroby, u których niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja dotyczy co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs, w tym MTX, a każdy z tych leków stosowany był przez co najmniej 4 miesiące.

Biorąc pod uwagę powyższe, populację docelową w składanym wniosku refundacyjnego stanowią **dorośli chorzy z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 lekami z grupy csDMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.**

Dodatkowo w ramach populacji docelowej uwzględnione zostały subpopulacje chorych włączanych do obecnego programu lekowego niezależnie od aktywności choroby: z postacią uogólnioną RZS (Zespół Still'a u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.



## 4. Interwencja – baricytynib

Produkt leczniczy Olumiant® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 13 lutego 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V. Lek Olumiant® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach 2 mg i 4 mg.

Warto zauważyć, iż lek Olumiant® został uznany przez EMA za innowacyjną technologię medyczną, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na RZS o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będącą kluczową w rozwoju ważnych obszarów zdrowia publicznego [28].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant®**

<b>Kod ATC<sup>14</sup></b>	L 04 AA 37; Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze leki immunosupresyjne.
<b>Działanie leku</b>	BAR jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej 1 i 2. Kinazy janusowe są enzymami przekazującymi sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi

<sup>14</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>immunologicznej.</p> <p>W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. BAR moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej kinaz JAK, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Olumiant® jest zarejestrowany w leczeniu aktywnego RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.</p> <p>Lek Olumiant® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant® wynosi 4 mg raz/dobę. Dawka 2 mg raz/dobę jest zalecana chorym w wieku ≥75 lat, a także chorym z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz/dobę można także rozważyć u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz/dobę i u których obniżenie dawki jest możliwe.</p> <p><u>Sposób przyjmowania:</u></p> <p>Lek Olumiant® należy przyjmować raz/dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.</p> <p>Nie należy rozpoczynać terapii u chorych, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosi mniej niż <math>0,5 \times 10^9</math> komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów wynosi mniej niż <math>1 \times 10^9</math> komórek/l lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl.</p>
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	<p>Lek Olumiant® dostępny w ramach opieki specjalistycznej.</p> <p>Finansowany w ramach rozszerzenia obecnego Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i>.</p> <p>Na podstawie informacji zawartych w wytycznych klinicznych przedstawionych w rozdziale 3.6.1, BAR powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX. Dopuszczalne jest leczenie w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.</p>
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>	<p>Terapia powinna być wdrażana przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.</p>
<b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>	<p>Ciąża – chora powinna stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie terapii.</p> <p>Zakażenia – stosowanie BAR może nasilać objawy trwającego zakażenia lub zwiększyć ryzyko wystąpienia nowego zakażenia.</p> <p>Profil lipidowy – w czasie trwania terapii lekarz może zlecić sprawdzenie profilu lipidowego we krwi, tj. cholesterol.</p>
<b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b>	<p>Wskazówki dotyczące monitorowania chorych otrzymujących terapię BAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ profil lipidowy – powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii, a później zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii;</li> <li>⊗ bezwzględna liczba neutrofilów, bezwzględna liczba limfocytów, hemoglobina oraz aminotransferazy wątrobowe – przed rozpoczęciem leczenia i po nim, zgodnie z rutynową opieką nad chorym.</li> </ul> <p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u ≥2% chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, należały: zwiększenie stężenia cholesterolu LDL u 33,6% chorych (ICD-10 E78.0), zakażenia górnych dróg oddechowych u 14,7% chorych (ICD-10 J06.9) i nudności u 2,8% chorych (ICD-10 R11). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też</p>

	zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (ICD-10 B01-02).
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Brak finansowania w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Olumiant®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 roku* [18, 50]

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania baricytynibu

### 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.

Dla BAR we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono 2 rekomendacje wydane przez NICE oraz HAS<sup>15</sup> w 2017 roku [103, 100].

NICE rekomenduje finansowanie BAR w następujących wskazaniach:

- ⊗ dorośli chorzy z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lekami z grupy DMARDs, u których stwierdzono ciężkie nasilenie choroby (DAS28 >5,1 pkt);
- ⊗ dorośli chorzy z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub przeciwwskazaniami do innych leków DMARDs, w tym co najmniej 1 leku z grupy bDMARDs, u których stwierdzono ciężkie nasilenie choroby (DAS28 >5,1 pkt) oraz przeciwwskazania do stosowania RTX.

Terapia baricytynibem rekomendowana jest w skojarzeniu z MTX, a w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji MTX, BAR może być stosowany w monoterapii.

Powyższa rekomendacja została wydana na podstawie przeprowadzonego porównania bezpośredniego i metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analyses*) porównujących BAR względem komparatorów, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych z nasileniem choroby umiarkowanym do ciężkiego z brakiem odpowiedzi na csDMARDs oraz

<sup>15</sup> fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

---

populacji chorych z ciężkim nasileniem choroby z brakiem odpowiedzi na bDMARDs, w tym co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa (w zależności od przeciwwskazań do stosowania RTX).

Uwzględnione porównanie bezpośrednie dotyczyło badania *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017* [69]), umożliwiając ocenę **BAR+MTX względem ADA+MTX** w populacji chorych o wysokiej aktywności choroby, po niepowodzeniu lekami z grupy csDMARDs, niestosujących uprzednio bDMARDs. Jak wskazują analitycy NICE, na podstawie tego badania wykazano istotną **statystycznie przewagę BAR+MTX** (m.in. w ocenie ACR20, progresji radiologicznej).

Ponadto, analitycy NICE ocenie poddali również wyniki NMA dla wszystkich leków stosowanych w leczeniu chorych na RZS po niepowodzeniu terapii csDMARDs lub bDMARDs. U chorych w populacji po niepowodzeniu csDMARDs w ocenie ACR50 w 24. tygodniu stwierdzono **znamienną statystycznie przewagę BAR względem csDMARDs, ADA, placebo, ETA i SSZ**. Również ocena wskaźnika odpowiedzi ACR i EULAR wskazywała na prawdopodobieństwo wyższej skuteczności BAR w porównaniu z csDMARDs. W przypadku chorych po niepowodzeniu bDMARDs (w tym 1 inhibitora TNF-alfa) wykazano **istotną statystycznie przewagę BAR w ocenie ACR50 względem csDMARDs**, natomiast **różnic nie wykazano pomiędzy BAR a większością z innych ocenianych leków biologicznych**.

Ponadto, NICE wskazał na korzystny profil bezpieczeństwa BAR podawanego w dawce 4 mg, bez klinicznie istotnych różnic względem placebo, MTX czy BAR w niskiej dawce (2 mg). Jednocześnie zaznaczono, że baricytynib w postaci doustnych tabletek stanowi znacząco wygodniejszą formę leczenia niż bDMARDs podawane w formie iniekcji.

NICE zwraca uwagę na zidentyfikowane ograniczenia przeprowadzonej NMA, m.in., uznano za niewłaściwe, że dla danych początkowych zastosowano model efektów losowych. Jednocześnie dla danych początkowych i dla uzyskanych efektów leczenia zastosowano model bez upewnienia się o braku wpływu efektów losowych na otrzymane wyniki. Ponadto, wyniki z badań, w których oceniano odpowiedź wg kryteriów EULAR syntetyzowano z wynikami skonwertowanymi z badań, w których odpowiedź oceniano wg kryteriów ACR. Zidentyfikowano także szereg dodatkowych ograniczeń związanych z konstrukcją modelu oraz wykonaniem NMA, które szczegółowo opisano w dokumencie wydanym przez NICE.

---

Warto zauważyć, że oparcie wniosku o wyżej opisaną analizę NMA na potrzeby wniosku refundacyjnego składanego w Polsce dla BAR, wiązałoby się z dodatkowym ograniczeniem niezgodności populacji. W Polsce leki biologiczne finansowane są wyłącznie w przypadku stwierdzenia niepowodzenia  $\geq 2$  leków z grupy csDMARDs, tj. w populacji zawężonej w porównaniu do populacji rozpatrywanej przez NICE. Większość dostępnych badań klinicznych dla leków biologicznych obejmuje natomiast wszystkich chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z csDMARDs. Niemożliwe byłoby zatem przeprowadzenie wiarygodnej analizy NMA z uwzględnieniem dostępnych badań dla chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków z grupy csDMARDs, stanowiących wyłącznie pewien odsetek w tych badaniach.

HAS w lipcu 2017 roku również opublikowała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania BAR we wskazaniu obejmującym dorosłych chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs. Analiza przeprowadzona przez HAS wykazała wyższą skuteczność BAR+MTX względem ADA+MTX u chorych po niepowodzeniu MTX. Jako ograniczenie analizy wskazano brak dostępnych porównań BAR względem innych leków wskazanych w trzeciej linii leczenia (TCZ, ABA, RTX) oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania BAR, w szczególności w odniesieniu do ryzyka występowania zakażeń, zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz potencjalnego działania rakotwórczego.

Warto zauważyć, iż obecnie CADTH<sup>16</sup> oraz SMC<sup>17</sup> są również w trakcie tworzenia rekomendacji dla baricytynibu. Rekomendacja SMC dotyczyć będzie ściśle wskazania obejmującego dorosłych chorych z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o aktywności od umiarkowanej do wysokiej, u których odpowiedź na terapię co najmniej 1 lekiem DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Na stronie CADTH podano jedynie informację, że wskazanie dotyczyć będzie chorych na RZS. Przewidywana data publikacji rekomendacji podana na stronie SMC to 11 września 2017 roku. Data publikacji rekomendacji CADTH nie została podana [94, 109].

---

<sup>16</sup> ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

<sup>17</sup> ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków



Jak wynika z powyższych informacji, aktualnie BAR stanowi obiekt zainteresowania agencji oceny technologii medycznych w wielu krajach, co może być związane z uwzględnieniem tego leku w ramach najnowszych wytycznych klinicznych jako istotnej z punktu widzenia przyszłej praktyki klinicznej opcji terapeutycznej dla chorych na RZS.

#### 4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania baricytynibu w analizowanym wskazaniu. Lek ten nie był dotychczas poddany ocenie AOTMiT.

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [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* [53] 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) [73] 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.

Biorąc pod uwagę polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne oraz przede wszystkim aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs, rozpoczyna się terapię lekami biologicznymi 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). W ramach tego programu, po spełnieniu odpowiednich kryteriów, m.in. dotyczących ciężkości choroby

---

(szczegółowy opis w programie lekowego znajduje się w rozdziale 3.6.3), w pierwszej linii bDMARDs stosowane są inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, ETA, GOL, INF) lub TCZ.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla BAR (niepowodzenie co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs), uznano, iż RTX nie stanowi potencjalnego komparatora. Lek ten jest finansowany w ramach programu lekowego dopiero po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania co najmniej jednego z leków biologicznych.

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.

W ramach wnioskowanego wskazania (niepowodzenie  $\geq 2$  leków csDMARDs oraz wysoka aktywność choroby) stosowanie kolejnych leków csDMARDs nie jest zalecane. Co więcej, jak wskazują wytyczne kliniczne, w przypadku wysokiej aktywności choroby zmiana terapii na bDMARDs/tsDMARDs powinna nastąpić już w przypadku niepowodzenia 1 leku csDMARDs. Ponadto, jak wynika z dostępnych danych literaturowych można stwierdzić, iż stosowanie trzeciej i kolejnej terapii csDMARDs nie prowadzi do istotnej poprawy czynników zapalnych, tj. wskaźnik OB czy CRP, stanowiących jedne z kluczowych wyznaczników aktywności RZS [2]. Należy jednakże zwrócić uwagę, że z uwagi na kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, istnieje w Polsce grupa chorych, u której niemożliwe jest stosowanie leczenia biologicznego – przeciwwskazania do stosowania poszczególnych bDMARDs. W związku z czym chorym tym podawane są prawdopodobnie kolejne leki z grupy csDMARDs (trzeci i kolejny csDMARDs), inne niż MTX (ponieważ jego zastosowanie przed włączeniem do programu jest wymagane i stosowany jest on zazwyczaj w pierwszej linii), tj. SSZ, LEF czy chlorochina. Leki te jednak nie powinny stanowić potencjalnego komparatora dla BAR w omawianym wskazaniu, ponieważ z dużym prawdopodobieństwem w przypadku przeciwwskazań do leków z programu lekowego, tacy chorzy będą mieli również przeciwwskazania do stosowania BAR, dlatego też nie będą mogli stanowić potencjalnej grupy docelowej.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje opisujące opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych chorych na RZS o ciężkim nasileniu, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię co najmniej 2 lekami csDMARDs

---

---

stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla baricytynibu (stosowanym w skojarzeniu z MTX) w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊕ **biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) finansowane w ramach Programu lekowego B.33, podawane w skojarzeniu z MTX:**
  - ⊕ **inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab (ADA, CTP, ETA w przypadku przeciwwskazań do MTX mogą być podawane w skojarzeniu z SSZ lub LEF);**
  - ⊕ **tocilizumab (w przypadku przeciwwskazań do MTX – w skojarzeniu z SSZ lub LEF).**

## **5.1. Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby podawane w skojarzeniu z csDMARDs**

Komparatorami dla baricytynibu w ramach niniejszej analizy są bDMARDs finansowane w ramach Programu lekowego B.33, w ramach terapii po niepowodzeniu lub nietolerancji  $\geq 2$  leków csDMARDs: ADA, CTP, ETA, GOL, INF oraz TCZ podawane w skojarzeniu z MTX (lub w przypadku przeciwwskazań do MTX – ADA, CTP, ETA lub TCZ w skojarzeniu z SSZ lub LEF).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę wybranych komparatorów dla BAR we wnioskowanym wskazaniu.

---

**Tabela 8**  
**Charakterystyka komparatorów – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept**

Komparator	Adalimumab	Certolizumab pegol	Etanercept
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika TNF-alfa. Kod ATC: L04 AB 04	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa. kod ATC: L04 AB 05	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitor TNF-alfa. Kod ATC: L04 AB 01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 08.09.2003 r. Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd	Data rejestracji: 01.10.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: UCB Pharma S.A.	Data rejestracji: 03.02.2000 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited
Działanie leku	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. ADA moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).	Cimzia® ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-alfa i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji równą 90 pM. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia® w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa, ale nie neutralizuje limfotoksyny alfa (TNF-beta). Wykazano, że Cimzia® neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-alfa w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia® spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem wytwarzania TNF-alfa i IL1-beta w ludzkich monocytach.	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt Humira® (w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii) wskazany jest w: ⊗ leczeniu czynnego RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na DMARDs, w tym MTX, okazała się niewystarczająca; ⊗ leczeniu ciężkiego, czynnego i	Produkt Cimzia® w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na DMARDs, w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia® można stosować w monoterapii, w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany	Produkt Enbrel® (w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii) wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na RZS, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie DMARDs, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest

Komparator	Adalimumab	Certolizumab pegol	Etanercept
	<p>postępującego RZS u dorosłych chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni MTX.</p> <p>Pozostałe wskazania: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów łojowych, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie błony naczyniowej oka.</p>	<p>lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Produkt Cimzia® jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi DMARDs.</p> <p>Ponadto produkt Cimzia® stosuje się w leczeniu osiowej spondyloartropatii, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczycowego zapalenia stawów.</p>	<p>niewystarczające.</p> <p>ETA jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.</p> <p>Pozostałe wskazania: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycyca zwykła.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p>Zalecana dawka produktu Humira® dla dorosłych chorych zRZS wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira® należy kontynuować podawanie MTX, można również kontynuować podawanie GKS, salicylanów, NLPZ lub leków przeciwbólowych.</p> <p>W przypadku monoterapii u niektórych chorych, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u chorego, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.</p> <p>Leczenie produktem Humira® powinni rozpocząć i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira®</p>	<p>Zalecana dawka początkowa (nasycająca) produktu Cimzia® u dorosłych chorych wynosi 400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia® w odpowiednich przypadkach należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p> <p>Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia® u dorosłych chorych na RZS wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia® w odpowiednich przypadkach należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p>	<p>Produkt Enbrel® jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel® podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, bezpieczeństwo i skuteczność wykazywała również dawka 50 mg podawana raz w tygodniu.</p> <p>Produkt Enbrel® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.</p>

Komparator	Adalimumab	Certolizumab pegol	Etanercept
	jest wskazany.		
Działania niepożądane	Z uwagi na mnogość raportowanych działań niepożądanych, poniżej zestawiono jedynie te występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ), spośród których wymienia się: zakażenia dróg oddechowych (ICD-10 J00-J06), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D59), zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10 E78.5), ból głowy (ICD-10 R51), bóle brzucha (ICD-10 R10.4), nudności i wymioty (ICD-10 R11), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10 R74), wysypka (ICD-10 L27.0), bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10 M79.1) i odczyn w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8).	Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ) lub często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) należą: zakażenia bakteryjne (ICD-10 A49.9), zakażenia wirusowe (ICD-10 B34.9), eozynofilia (ICD-10 D72.1), leukopenia (ICD-10 R72), ból głowy (ICD-10 R51), zaburzenia czucia (ICD-10 R20.2), nadciśnienie tętnicze (ICD-10 I15.9), nudności (ICD-10 R11), zapalenie wątroby (ICD-10 K71), wysypka (ICD-10 L27.0), gorączka (ICD-10 R50.2), ból (ICD-10 R52), osłabienie (ICD-10 R53), świąd (ICD-10 L29) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8).	Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ) lub często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) należą: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06), zapalenie oskrzeli (ICD-10 J20.9), zapalenie pęcherza (ICD-10 N30), infekcje skórne (ICD-10 L27.8)), reakcje alergiczne (ICD-10 T88.7), powstawanie autooprzeciwciał (ICD-10 T88.7), świąd (ICD-10 L29) i gorączka (ICD-10 R50.2).

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Humira*®, *ChPL Enbrel*® oraz *ChPL Cimizia*® [13, 14, 15]

**Tabela 9**  
**Charakterystyka komparatorów – golimumab, infliksymab, tocilizumab**

Komparator	Golimumab	Infliksymab	Tocilizumab
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika TNF-alfa. Kod ATC: L04 AB 06	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika TNF-alfa. Kod ATC: L04 AB 02	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04 AC 07
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 01.10.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V.	Data rejestracji: 13.08.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V.	Data rejestracji: 16.01.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited
Działanie leku	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przetrwałej postaci TNF-alfa, zapobiegając wiązaniu się TNF-alfa	Infliksymab jest chimerycznym ludzkomyśim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą TNF-alfa, ale	Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje

Komparator	Golimumab	Infliksymab	Tocilizumab
	z jego receptorami. Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-alfa ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej komórek śródbłonna. W badaniach <i>in vitro</i> , wydzielanie interleukiny 6, interleukiny 8 oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.	niewiążącym się z limfotoksyną alfa (TNF-beta).  Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF-alfa w różnorodnych testach biologicznych <i>in vitro</i> . <i>In vivo</i> , infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF-alfa, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF-alfa.	przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 48 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt Simponi® w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:  ⊕ dorosłych chorych z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie DMARD, w tym MTX;  ⊕ dorosłych chorych z czynnym ciężkim i progresywnym RZS, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.  Pozostałe wskazania: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycowe zapalenie stawów i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	Produkt Remicade® w skojarzeniu z MTX jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:  ⊕ dorosłych chorych z aktywną postacią RZS niedostatecznie reagujących na leczenie DMARDs, w tym MTX;  ⊕ dorosłych chorych z ciężką, aktywną i postępującą postacią RZS, którzy wcześniej nie byli leczeni MTX lub innymi lekami DMARDs.  Pozostałe wskazania: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczyca.	Produkt RoActemra®, w skojarzeniu z MTX, jest wskazany:  ⊕ w leczeniu dorosłych chorych z czynnym, postępującym RZS o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX;  ⊕ w leczeniu dorosłych chorych z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub lekami TNF-alfa.  Produkt RoActemra® może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u chorych, u których kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	W przypadku reumatoidalnego zapalenia	Produkt leczniczy Remicade® należy	Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg,

Komparator	Golimumab	Inflixymab	Tocilizumab
	<p>stawów Produkt Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Produkt Simponi® należy podawać równocześnie z metotreksatem.</p> <p>GOL należy podawać podskórną. Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać lek po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania.</p>	<p>podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remicade® powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami.</p> <p>W przypadku chorych na RZS podawać należy INF w dawce 3 mg/kg na miesiąc w infuzji dożylnej. Kolejne infuzje w dawce 3mg/kg podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remicade® wymaga równoczesnego podawania MTX.</p> <p>Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź chorego nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg, do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg, co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg, w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u chorych należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.</p>	<p>podawana raz/4 tyg.</p> <p>Nie należy przekraczać dawki 800 mg/infuzję.</p> <p>Dawkę należy dostosować w zależności od aktywności enzymów wątrobowych, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz liczby płytek krwi.</p> <p>Po rozcieńczeniu produkt RoActemra® należy podawać chorym we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.</p>
Działania niepożądane	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) lub często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), zakażenia</p>	<p>Z uwagi na mnogość raportowanych działań niepożądanych, poniżej zestawiono jedynie te występujące bardzo często (<math>\geq 1/10</math>), spośród których</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) lub często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych</p>



Komparator	Golimumab	Inflixymab	Tocilizumab
	dolnych dróg oddechowych (ICD-10 J22), zakażenia bakteryjne (ICD-10 A49.9), zakażenia wirusowe (ICD-10 B34.9), zapalenie oskrzeli (ICD-10 J20.9), zapalenie zatok (ICD-10 J01.9), powierzchniowe zakażenie grzybicze (ICD-10 B37.9), ropień (ICD-10 L02.9), niedokrwistość (ICD-10 D59), reakcje alergiczne (ICD-10 T88.7), obecność autoprzeciwciał (ICD-10 T88.7), depresja (ICD-10 F32.9), bezsenność (ICD-10 G47.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), ból głowy (ICD-10 R51), parastezja (ICD-10 R20.2), nadciśnienie (ICD-10 I15.9), astma (ICD-10 J45), niestrawność (ICD-10 K30), ból żołądkowo-jelitowy (ICD-10 R10.1), ból brzucha (ICD-10 R10.4), nudności (ICD-10 R11), choroby zapalne przewodu pokarmowego (ICD-10 K50-K52), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ICD-10 K12.3), zwiększenie aktywności AIAT i AspAT (ICD-10 R74), świąd (ICD-10 L29), wysypka (ICD-10 L27.0), łysienie (ICD-10 L65.9), zapalenie skóry (ICD-10 L27.8), gorączka (ICD-10 R50.2), astenia (ICD-10 R53), reakcje związane z infuzją (ICD-10 T80.8), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (ICD-10 R07.4) i złamania kości (ICD-10 M84).	wymienia się: zakażenia wirusowe (ICD-10 B34.9), ból głowy (ICD-10 R51), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), zapalenie zatok (ICD-10 J01.9), ból brzucha (ICD-10 R10.4), nudności (ICD-10 R11), reakcje związane z infuzją (ICD-10 T80.8) i ból (ICD-10 R52).	(ICD-10 J06.9), hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0), leukopenia (ICD-10 R72), neutropenia (ICD-10 D70), zapalenie spojówek (ICD-10 H10), ból brzucha (ICD-10 R10.4), owrzodzenie jamy ustnej (ICD-10 K12.3), zapalenie błony śluzowej żołądka (ICD-10 K29.7), obrzęki obwodowe (ICD-10 R60), reakcje nadwrażliwości (ICD-10 T88.7), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T88.7), zapalenie podskórnej tkanki łącznej (ICD-10 L94), zapalenie płuc (ICD-10 J18.9), opryszczka wargowa (ICD-10 B00.1), półpasiec (ICD-10 B02), zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny (ICD-10 R74), zwiększenie masy ciała (ICD-10 R63.4), ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), kaszel (ICD-10 R05), duszność (ICD-10 R06.0), wysypka (ICD-10 L27.0), świąd (ICD-10 L29), pokrzywka (ICD-10 L50), nadciśnienie (ICD-10 I15.9).

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Simponi®, ChPL Remicade® oraz ChPL RoActemra® [19, 20, 22]

**Tabela 10**

**Charakterystyka csDMARDs stosowanych wspomagająco w skojarzeniu z wybranymi komparatorami – metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid**

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne stosowane w	Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne.

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid
	Kod ATC: L04 AX 03	chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego. Kod ATC: A07 EC 01	Kod ATC: L04 AA 13
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 29.05.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	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
Działanie leku	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który należy do grupy leków cytotoksycznych określanych jako antymetabolity. Działa on poprzez kompetycyjne hamowanie aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej, hamując tym samym syntezę DNA.	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.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Metotab® jest wskazany do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkiej, aktywnej postaci RZS u dorosłych chorych;</li> <li>⊗ ciężkiej i uogólnionej łuszczycy, szczególnie łuszczycy plackowatej, u chorych dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie.</li> </ul>	Produkt leczniczy Salazopyrin® jest wskazany do stosowania w leczeniu RZS, opornego na leczenie z zastosowaniem NLPZ. Lek wskazany jest również w chorobach zapalnych jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).	Leflunomid wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z czynnym RZS jako produkt leczniczy należący do grupy DMARDs.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	W przypadku RZS zalecana dawka początkowa to 7,5 mg metotreksatu, podawana raz w tygodniu doustnie. Jeśli chory odczuwa nudności, zaplanowaną dawkę tygodniową można podzielić na trzy części podawane w ciągu 24 godzin. W zależności od aktywności choroby u danego chorego oraz tolerancji przez niego leku, dawkę początkową można stopniowo zwiększać o 2,5 mg tygodniowo. Nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu klinicznego, dawkę MTX należy stopniowo	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 rozpocząć leczenie od mniejszych dawek i stopniowe ich zwiększanie. Jeśli reakcja chorego na leczenie jest niezadowolająca 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	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. 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. Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego w

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid
	zmniejszać do możliwie najmniejszej, skutecznej dawki podtrzymującej.	dawkę.	trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.
Działania niepożądane	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) lub często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) należą: zapalenie jamy ustnej (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), śródmiąższowe zapalenie płuc (ICD-10 J84.9), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D59), małopłytkowość (ICD-10 D69.5).</p>	<p>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.</p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) lub często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) 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).</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) lub często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) 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).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Metotab®, ChPL Salazorypir® oraz Lefunomid® [16, 17, 21]

---

## 6. 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 ramach analizy klinicznej dla baricytynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (na podstawie skali ACR (ACR20, ACR50, ACR70), a także skal DAS, DAS28, SDAI, CDAI i ocena obrzęknięcia i bolesności stawów);
- ⊕ ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS, ang. *van der Heijde-modified Total Sharp Score*);
- ⊕ ocena natężenia bólu (wyniki w skali VAS i NRS);
- ⊕ ocena sztywności stawów (wskaźnik porannej sztywności stawów (MJS, ang. *morning joint stiffness*) lub ocena nasilenia sztywności w skali NRS);
- ⊕ ocena jakości życia:
  - ⊕ wynik kwestionariusza SF-36;
  - ⊕ wynik kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (FACIT, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*);
  - ⊕ ocena zmęczenia w skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*);
  - ⊕ ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. radiologiczne kryteria oceny zmian stawowych wg Steinbrockera, stopień sprawności fizycznej wg Steinbrockera);

- ⊗ ocena za pomocą kwestionariusza HAQ, w tym ocena niepełnosprawności – wynik kwestionariusza HAQ-DI);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

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.

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 wskazaniami 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.

## 7. 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* [53] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [39].

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

**Tabela 11.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 lekami csDMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia; W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.
Interwencja	Baricytynib w postaci tabletek podawanych doustnie w skojarzeniu z metotreksatem. Dawkowanie zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków. Zalecana dawka BAR wynosi 4 mg na dobę.	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<p>Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby finansowane w ramach Programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab;</li> <li>⊗ tocilizumab.</li> </ul> <p>Zalecane jest leczenie skojarzone z metotreksatem. Dawkowanie zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków.</p> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, CTP, ETA lub TCZ mogą być podawane w skojarzeniu z SSZ lub LEF.</p>	Niezgodny z założonym.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (m.in. w skalach: DAS28, ACR/EULAR, SDAI);</li> <li>⊗ ocena progresji radiologicznej;</li> <li>⊗ ocena natężenia bólu;</li> <li>⊗ ocena porannej sztywności stawów;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, w językach innych niż polski lub angielski.

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 umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem

---

obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo baricytynibu z lekami biologicznymi (ADA, CTP, ETA, GOL, INF, TCZ) w leczeniu chorych na RZS o ciężkim nasileniu, u których odpowiedź na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla baricytynibu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem istnieje badanie *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017* [69]). Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, prowadzone z udziałem chorych na RZS o ciężkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii csDMARDs (w tym MTX). Badanie to umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa baricytynibu stosowanego w skojarzeniu z MTX względem adalimumabu stosowanego w skojarzeniu z MTX.

Jak wspomniano powyżej, podczas wstępnego etapu przeszukiwania baz, odnaleziono badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie BAR względem jednej z refundowanych opcjonalnych technologii medycznych, tj. ADA. Dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną uznawane są za dowody o najwyższej jakości, w związku z czym wszelkie inne próby porównań BAR względem pozostałych substancji rozpatrywanych jako komparatory, będą stanowiły źródła danych o znacząco niższej jakości, a możliwość wnioskowania na ich podstawie będzie ograniczona. Jak wynika z analizy rekomendacji finansowej wydanej przez NICE w 2017 roku, możliwa do przeprowadzenia jest metaanaliza sieciowa badań dla terapii stosowanych w RZS. Niemniej jednak warto zauważyć, iż wyniki pochodzące z NMA obarczone są wysokim ryzykiem błędu, dlatego też wnioskowanie na ich podstawie wiąże się z dużym ryzykiem niepewności.

Co więcej, należy dodać, że oparcie wnioskowania na potrzeby wniosku refundacyjnego składanego w Polsce dla BAR, o analizę NMA ocenianą przez NICE wiązałoby się z

---



---

dotychczasowym ograniczeniem niezgodności populacji. W Polsce leki biologiczne finansowane są wyłącznie w przypadku stwierdzenia niepowodzenia  $\geq 2$  leków z grupy csDMARDs, tj. w populacji zawężonej w porównaniu do populacji rozpatrywanej przez NICE. Większość dostępnych badań klinicznych dla leków biologicznych obejmuje natomiast wszystkich chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z csDMARDs (chorzy stanowiący populację docelową stanowią jedynie podgrupy, dla których nie ustalono mocy statystycznej w badaniach, tj. analiza statystyczna nie została skonstruowana do oceny tych podgrup). Niemożliwe byłoby zatem przeprowadzenie wiarygodnej analizy NMA z uwzględnieniem dostępnych badań dla chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków z grupy csDMARDs, stanowiących wyłącznie pewien odsetek w tych badaniach, a wnioskowanie na podstawie szerszej populacji, już samo w sobie stanowi ograniczenie do pełnego wnioskowania.

Zgodnie z zapisami zawartymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* [53], wykonać należy porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – z inną technologią opcjonalną. Odnalezione badanie *RA-BEAM*, bezpośrednio porównujące BAR względem ADA pozwala na spełnienie powyższego warunku. Co więcej, wszystkie terapie biologiczne uważane są za leki o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa, o czym świadczą informacje zawarte w najnowszych wytycznych klinicznych, odnalezione dane literaturowe, jak również zapisy w Programie lekowym B.33 (Program lekowy umożliwia dowolność wyboru rodzaju bDMARDs spośród opcji finansowanych w Polsce) [32, 34, 50, 96]. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie klinicznej nie będą podejmowane próby wykonywania porównań pośrednich dla BAR względem pozostałych komparatorów.

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 (ang. *European Medicines Agency* – Europejska ds. Agencja Leków), europejska baza

---

danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>18</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

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.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Olumiant® (baricytynib) w leczeniu chorych na RZS o ciężkim nasileniu, u których odpowiedź na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach poszerzenia obecnego *Programu Lekowego*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Olumiant® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [73] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [53].

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

---

<sup>18</sup> 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

---

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).

### **8.3. 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 leku Olumiant® (baricytynib) w leczeniu chorych na RZS o ciężkim nasileniu, u których odpowiedź na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach poszerzenia obecnego *Programu Lekowego*. 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 Olumiant® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

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 baricytynib w przedstawionym wskazaniu.

---

## 9. Załączniki

### 9.1. Program lekowy B.33

#### 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
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></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 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><b>Dawkowanie</b></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. 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><b>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub ACPA – kiedykolwiek w przeszłości;</li> <li>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>3) obecność antygenu HBs;</li> <li>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</li> <li>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>7) elektrokardiogram (EKG) z opisem.</li> </ol> <p><b>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (<math>\pm 14</math> dni) przed kwalifikacją:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem – morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>2) płytki krwi;</li> </ol>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<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"> <li>– wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo</li> <li>– wartość DAS – większa niż 3,7 albo</li> <li>– wartość SDAI – większa niż 26 lub</li> </ul> <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub</li> <li>– z RZS z wtórną amyloidową lub</li> <li>– z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.</li> </ul> <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>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <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</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 (AIAT);</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 pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p><b>3. Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (<math>\pm 14</math> dni) i 180 dniach (<math>\pm 28</math> dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>b) płytki krwi;</li> <li>c) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>d) stężenie białka C – reaktywnego (CRP);</li> <li>e) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>f) AspAT i AIAT;</li> <li>g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem</li> </ul> <p>oraz obliczyć wartość w skali DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa. rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). 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.</li> </ul> <p>4) 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);</li> </ul> </li> <li>b) rytuksymabem, u których: <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo</li> </ul> </li> </ul>		<p>powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm 28</math> dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (<math>\pm 28</math> dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi;</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>c) stężenie białka C – reaktywnego (CRP);</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>e) AspAT i AIAT;</li> <li>f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy</li> </ul> <p>oraz obliczyć wartość w skali 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 (<math>\pm 28</math> dni) od ponownego podania leku.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie nie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ul>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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). 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"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS)</li> </ul> <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>		



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<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><b>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</b></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><b>3. Czas leczenia w programie:</b></p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>4) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 14</math> dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej w skali DAS 28 <math>\leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>, albo SDAI <math>\leq 26</math>;</li> <li>2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 28</math> 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 <math>\leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>, albo SDAI <math>\leq 11</math>. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 <math>\leq 2,6</math> albo DAS <math>\leq 1,6</math>, albo SDAI <math>\leq 3,3</math>;</li> <li>3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</li> <li>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;</li> <li>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;</li> <li>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</li> </ol>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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><b>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo</li> <li>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo</li> <li>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</li> </ol> </li> <li>3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</li> <li>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</li> </ol>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
stanowi ryzyka dla pacjenta.		

\*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



<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------



---

## 9.3. Monitorowanie aktywności choroby – skale i kwestionariusze

### 9.3.1. Skale do oceny odpowiedzi na leczenie (aktywności choroby)

Poniżej przedstawiono skale służące do oceny aktywności choroby oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie.

#### Skala DAS

Skala aktywności choroby (DAS) jest stosowany do oceny aktualnej aktywności RZS. Oryginalna skala DAS opierała się na współczynniku stawowym Ritchiego i liczbie obrzękniętych stawów wg indeksu 44-stawowego. Aktualnie w praktyce klinicznej używana jest jej uproszczona odmiana stworzona w 1995 roku, tj. skala DAS28. Wynik w skali DAS28 oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego:

- ⊕ liczbę obrzękniętych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe);
- ⊕ liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się jw. 28 stawów);
- ⊕ wartość OB lub stężenie CRP;
- ⊕ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, na podstawie wzrokowej skali analogowej (VAS) [66, 68].

Skala DAS28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby [33].

Wyniki w skali DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 pkt. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt. [33].

Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane w skali DAS28:

- ⊕ <2,6 pkt. – remisja;
  - ⊕  $\leq 3,2$  pkt. – niska aktywność choroby;
-

- ⊕  $>3,2 \leq 5,1$  pkt. – umiarkowana aktywność choroby;
- ⊕  $>5,1$  pkt. – wysoka aktywność choroby [5].

Wyróżnia się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie wyrażone w skali DAS28:

- ⊕ dobra odpowiedź – zmiana aktywności o  $\geq 1,2$  pkt. przy małej aktywności choroby;
- ⊕ umiarkowana odpowiedź – zmiana o  $>0,6$ , a  $<1,2$  pkt. i 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 [68].

Skala DAS28 została poddana walidacji z kryteriami radiologicznej oceny postępów choroby i funkcjonowaniem fizycznym (wskaźnikiem Mallaya, HAQ i siłą chwytu). Została ona uznana za skuteczne narzędzie służące do oceny aktywności RZS [33, 75].

### Skala odpowiedzi na leczenie wg ACR

**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.:

- ⊕ 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).

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% [29].

### Skala SDAI

Kolejnym instrumentem służącym do oceny aktywności RZS jest uproszczona skala aktywności choroby (SDAI). Skala ta uwzględnia te same stawy, co w przypadku DAS28, ale uzyskanie wyniku nie wymaga użycia kalkulatora. Wartość SDAI oblicza się sumując (wyniki skali SDAI mieszczą się w przedziale od 0 do 86 pkt.):

- ⊕ liczbę bolesnych stawów (0-28 pkt.);

- ⊕ liczbę obrzękniętych stawów (0-28 pkt.);
- ⊕ ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 pkt.);
- ⊕ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 pkt.);
- ⊕ stężenie CRP (0,1-10 mg/dl) (0-10 pkt.) [68, 57].

Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:

- ⊕  $\leq 3,3$  pkt. – remisja;
- ⊕  $\leq 11$  pkt. – niska aktywność choroby;
- ⊕  $> 11$  i  $\leq 26$  pkt. – umiarkowana aktywność choroby;
- ⊕  $> 26$  pkt. – wysoka aktywność choroby [3, 5, 68].

Za pomocą skali SDAI można również określić odpowiedź na leczenie:

- ⊕ dobra odpowiedź – zmiana aktywności choroby o  $> 21$  pkt.;
- ⊕ umiarkowana odpowiedź – zmiana o 10-21 pkt.;
- ⊕ brak odpowiedzi – zmiana o  $\leq 9$  pkt. [68].

Skalę SDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą DAS28 o współczynniku korelacji liniowej Pearsona większym niż 0,9 [3].

### Skala CDAI

Do oceny aktywności RZS używana jest również skala aktywności choroby (CDAI). Skala ta uwzględnia te same kryteria, co skala SDAI, z wyjątkiem oceny stężenia CRP. Wartość CDAI oblicza się sumując (wyniki skali CDAI mieszczą się w przedziale od 0 do 76 pkt.):

- ⊕ liczbę bolesnych stawów (0-28 pkt.);
- ⊕ liczbę obrzękniętych stawów (0-28 pkt.);
- ⊕ ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 pkt.);
- ⊕ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 pkt.) [3].

Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:

- ⊕  $\leq 2,8$  pkt. – remisja;
- ⊕  $\leq 10$  pkt. – niska aktywność choroby;
- ⊕  $> 10$  i  $\leq 22$  pkt. – umiarkowana aktywność choroby;

- ⊕ >22 pkt. – wysoka aktywność choroby [3].

Skalę CDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą SDAI i DAS28 o współczynniku korelacji liniowej Pearsona większym niż 0,9 [3].

### Kryteria ACR/EULAR

Dodatkowo, w celu określenia remisji RZS stosuje się również przedstawione poniżej kryteria ACR/EULAR, które muszą być spełnione łącznie (definicja remisji wg Boolean'a):

- ⊕ liczba bolesnych stawów  $\leq 1$ ;
- ⊕ liczba obrzękniętych stawów  $\leq 1$ ;
- ⊕ ogólna ocena aktywności RZS przez chorego w skali VAS lub Likerta (0-10)  $\leq 1$ ;
- ⊕ stężenie CRP (mg/dl)  $\leq 1$  [30, 68].

## 9.3.1. Skale służące do oceny zmian radiologicznych

### Skala mTSS

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 [56].

Metoda ta obejmuje ocenę każdej dłoni oddzielnie w obrębie 16 obszarów pod względem występowania nadżerek oraz 15 obszarów pod względem występowania zwężeń szpar stawowych. Ocena nadżerek i zwężeń szpar stawowych każdej ze stóp przeprowadzana jest na podstawie analizy 6 obszarów [56].

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 zeszywnienie kostne lub całkowite wyrównanie stawu. Maksymalnie można przyznać 60 punktów dla każdej dłoni [56].

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 [56].

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 [56].

### 9.3.2. Ocena natężenia bólu

#### Skala VAS (wizualna skala analogowa)

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 [38].

Zaobserwowano wysoką trafność zbieżną (ang. *test-retest reliability*), która jest jednak nieznacznie wyższa wśród piśmiennych chorych na RZS. Pod względem trafności teoretycznej (ang. *construct validity*) 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 [38].

#### Skala NRS (skala numeryczna)

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 [37, 38].

Jeżeli chodzi o trafność teoretyczną (ang. *construct validity*) 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. *test-retest reliability*) 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 [26, 38].

### 9.3.3. Ocena jakości życia i ogólnego stanu zdrowia chorego

#### Kwestionariusz SF-36

**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:

- ⊕ funkcjonowanie fizyczne;
- ⊕ ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego;
- ⊕ dolegliwości bólowe;
- ⊕ ogólne poczucie zdrowia;
- ⊕ witalność;
- ⊕ funkcjonowanie społeczne;
- ⊕ ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych;
- ⊕ poczucie zdrowia psychicznego [72].

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:

- ⊕ 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 [72].

### Kwestionariusz FACIT

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. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych).

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 [45].

Za klinicznie istotne uznano zmianę wyniku kwestionariusza FACIT-F o  $\geq 3,56$  pkt względem wartości początkowej [58].

### Skala oceny stopnia sprawności fizycznej

Stopień sprawności fizycznej oceniany jest zgodnie ze stopniami wydolności czynnościowej wg Steinbrockera (szczegółowa klasyfikacja jest przedstawiona w tabeli poniżej).

**Tabela 4.**  
**Stopień sprawności fizycznej w przebiegu RZS wg Steinbrockera**

Stopień	Wydolność czynnościowa
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).

---

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Wisłowska 2006* i *Szczeklik 2012* [68, 76]

### Kwestionariusz HAQ

**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, 11].

Elementem służącym do **oceny stopnia niepełnosprawności** w ramach skali HAQ jest wskaźnik HAQ-DI. 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 w skali 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, 0,375 ... 3). 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, 11].

---





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

**Tabela 12.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
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 0
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów .....	20
 .....	32
 .....	33
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na RZS w podziale na główne fazy terapeutyczne .....	42
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	54
Tabela 6. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych .....	64
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant® .....	68
Tabela 8 Charakterystyka komparatorów – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept ....	75
Tabela 9 Charakterystyka komparatorów – golimumab, infliksymab, tocilizumab .....	77
Tabela 10 Charakterystyka csDMARDs stosowanych wspomagająco w skojarzeniu z wybranymi komparatorami – metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid .....	81
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	85
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	114

---

## 11. Spis rysunków

Rysunek 1 Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na RZS (w oparciu o najnowsze zalecenia EULAR z 2016 roku) .....38

---

---

## 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.S., *The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1300 consecutive DMARD courses*, *Rheumatology* 2002, 41: 1367-1374
  3. 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
  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. Bartels C., Bell C., Rosenthal A i in., *Decline in Rheumatoid Vasculitis Prevalence among US Veterans: A retrospective cross-sectional study*, *Arthritis Rheum.* 2009, 60 (9): 2553-2557
  8. Batko B., Stajszyk M., Świerkot J. i in., *Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study*, *Archives of Medical Science* 2017, doi:10.5114/aoms.2017.71371
  9. Baza produktów leczniczych Pharmidex, <http://pharmindex.pl/index.php> (data dostępu: 18.07.2017 r.)
  10. 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
-

- 
11. 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
  12. Castaneda S., Blanco R., Gonzalez-Gay A., *Adult-onset Still's disease: Advances in the Treatment*, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2016, 30 (2), 222-238
  13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimizia<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
  14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
  15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
  16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomid medac<sup>®</sup>,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Leflunomid\\_medac.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Leflunomid_medac.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
  17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotab<sup>®</sup>,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/30\\_Metotab\\_x3.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Metotab_x3.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
  18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant<sup>®</sup>, materiały od Zamawiającego
  19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
  20. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra<sup>®</sup>,  
[http://www.roche.pl/content/dam/roche\\_poland/pl\\_PL/documents/SmPC/roactemra\\_konc\\_entrat.pdf](http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/roactemra_konc_entrat.pdf) (data dostępu: 08.08.2017 r.)
  21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN<sup>®</sup>,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin\\_EN\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
-

- 
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
23. 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
24. 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
25. Cutolo M., Kitas G.D., van Riel P., *Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint*, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014, 43: 479-488
26. Dworkin R.H., Turkb D.C., Farrarc J.T., *Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations*, *Pain* 2005, 9-19
27. Eli Lilly Polska Sp. z o.o., *Materiały od Zamawiającego*
28. European Medicines Agency, *Human medicines highlights 2016*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf) (data dostępu: 16.08.2017 r.)
29. 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
30. 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
31. Filipowicz-Sosnowska A. *Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) – współczesne leczenie*. *Przewodnik Lekarza* 2002, 32-41
32. Flouri I., Markatseli T.E., Voulgari P.V i in., *Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic*
-

---

*Registry of Biologics: low rates of remission and 5-year drug survival*, Semin Arthritis Rheum. 2014,43 (4): 447-57

33. 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
  34. Greenberg J.D., Reed G., Decktor D., i in. *A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry*. Ann Rheum Dis. 2012, 71 (7): 1134-42
  35. 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
  36. Gwinnutt J.M., Symmons D.P.M., MacGrebtor 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
  37. 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
  38. Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., *Measures of Adult Pain*, Arthritis Care & Research 2011, 63 (11): 240-252
  39. 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](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 28.07.2017 r.)
  40. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431-438
  41. Kalinowska A., Binowski G., Książek P., *Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o ciężkim nasileniu, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA, 2018
-

- 
42. Kokot F. (red), *Choroby wewnętrzne. Podręcznik akademicki. Tom 1-2*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004, 612-625
  43. Kuroda T., Wada Y., Nakano M., *Diagnosis and Treatment of AA Amyloidosis with Rheumatoid Arthritis: State of the Art*, 2017, <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/44838.pdf> (data dostępu: 11.04.2018 r.)
  44. Kvien T., Glennas A., Knudsdred O. i in., *The Prevalence and Severity of Rheumatoid Arthritis in Oslo: Results from a County Register and a Population Survey*, *Scan J Rheumatol* 1997, 26: 412-418
  45. Kwestionariusz FACIT-F, <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires> (data dostępu: 11.08.2017 r.)
  46. Lis K., *Płyn stawowy w diagnostyce laboratoryjnej*, *Słupskie Prace Biologiczne* 2008, 5, 102-113
  47. Madsen S.G., Danneskiold-Samsoe B., Stockmarr A., Barteks E.M., *Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review*, *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2016, 45 (4): 255-261
  48. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/G73.1> (data dostępu: 21.06.2017 r.)
  49. Moćko J., Zurzycka P., *Jakość życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów – doniesienie wstępne*, *Pielęgniarstwo XXI wieku* 2013, 1 (42): 15-19
  50. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.
  51. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespolo-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html> (data dostępu: 04.08.2017 r.)
  52. Roślowski A., *Choroby Reumatyczne w codziennej praktyce lekarskiej*, Agencja Wydawnicza Poligraficzna Rubikon 1991, 25-43
  53. 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*

54. Samborski W., Ponikowska I., *Choroby reumatyczne – standardy lecznicze w medycynie uzdrowskiej*, Balneologia Polska 2005, 1-2: 14-23
  55. 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
  56. Skala mTSS, <http://rheumatology.usherbrooke.ca/?q=scoressharp> (data dostępu: 09.08.2017 r.)
  57. Skala SDAI, <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/SDAI%20Form.pdf> (data dostępu: 5.07.2017 r.)
  58. 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
  59. 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
  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 Medycyna Praktyczna, *Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)*, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.1> (data dostępu: 11.08.2017 r.)
  62. 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: 10.07.2017 r.)
-

- 
63. 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: 21.06.2017 r.)
  64. 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: 18.06.2017 r.)
  65. Sudół-Szopińska I., Jans L., Teh J., *Reumatoidalne zapalenie stawów w badaniu MR i ultrasonografii*, J Ultrason 2017, 17: 5-16
  66. Symmons D., *Reumatoidalne zapalenie stawów: ocena aktywności choroby i wyników leczenia*, Clinical Medicine 2010, 10 (3): 248-251
  67. 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](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf) (data dostępu: 17.06.2017 r.)
  68. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1788-1801
  69. Taylor P.C., Keystone E.C., van der Heijde D. i in., *Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis*, N Engl J Med 2017, 376: 652-662
  70. 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
  71. 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
  72. Tylka J, Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. Kardiologia Polska 2009, 67: 1166-1169
  73. *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
-

- 
74. Van Steenbergen H.W., Tsonaka R., Huizinga T.W.J. i in., *Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study*, *RMD Open*. 2015;1(1): e000041
75. 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
76. 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**

77. 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
78. 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)”*
79. 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*
80. 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*
81. 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*

82. 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
83. 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 ampułkostrzykawki 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)”
84. 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”
85. 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®)”
86. 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 ampułkostrzykawki, 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)
87. AOTMiT, Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lipca 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*

88. 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
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. 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
-

- 
94. CADTH, *Baricitinib (CADTH Common Drug Review)*, <https://www.cadth.ca/baricitinib> (data dostępu: 26.06.2017 r.)
  95. 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
  96. 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
  97. 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
  98. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., *Reumatoidalne zapalenie stawów*, *Reumatologia* 2012; 50 (2): 83-90
  99. 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
  100. HAS, *Comission de la Transparence, Avis 21 juin 2017, Olumiant 2 mg, comprimé pellicule, Olumiant 4 mg, comprimé pellicule*, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16116\\_OLUMIANT\\_PIC\\_INS\\_Avis%202\\_CT16116.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%202_CT16116.pdf) (data dostępu: 26.07.2017 r.)
  101. 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
  102. 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
  103. 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.)
-

- 
104. NICE, *Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor*, Technology appraisal guidance ta415, Published: 26 October 2016
105. 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
106. NICE, *Rheumatoid arthritis in adults: management*, Clinical guideline cg79, Published: 25 February 2009 (last update: December 2015)
107. NICE, *Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance ta247, Published: 22 February 2012
108. 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
109. SMC, *Forthcoming Submission: baricitinib (Olumiant)*, [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Forthcoming\\_Submissions/baricitinib\\_Olumiant](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/baricitinib_Olumiant) (data dostępu: 26.06.2017 r.)
-