



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 26.07.2019 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

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>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych;</li> <li>⊗ Opis kierunków analiz;</li> <li>⊗ Opis niezaspokojonych potrzeb chorych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Opis niezaspokojonych potrzeb chorych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Opis interwencji;</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 Prusko i Michała Jachimowicza.

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche 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>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>22</b>
<b>3. Problem zdrowotny – reumatoidalne zapalenie stawów.....</b>	<b>23</b>
3.1. Populacja docelowa .....	23
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	25
3.3. Etiologia i patogenezę.....	26
3.4. Rozpoznanie .....	27
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	29
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	29
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	33
3.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	35
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	39
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	44
3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych na RZS.....	44
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	59
<b>4. Interwencja – tocilizumab .....</b>	<b>61</b>
4.1. Charakterystyka interwencji .....	61

---

---

4.2. Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym .....	64
4.3. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RZS	65
4.3.1. Rekomendacje zagraniczne .....	65
4.3.2. Rekomendacje AOTMiT .....	72
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>92</b>
5.1. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) .....	92
5.2. Opis komparatorów .....	101
<b>6. Niezaspokojone potrzeby chorych .....</b>	<b>106</b>
<b>7. Efekty zdrowotne .....</b>	<b>109</b>
<b>8. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>112</b>
<b>9. Kierunki analiz .....</b>	<b>113</b>
9.1. Analiza kliniczna .....	113
9.1.1. Założenia analizy klinicznej .....	113
9.1.2. Porównanie TOC s.c. względem TOC i.v. ....	119
9.2. Analiza ekonomiczna .....	124
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	125
<b>10. Załączniki .....</b>	<b>127</b>
10.1. Projekt zmian w zapisach Programu lekowego .....	128
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	136

---

---

<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>137</b>
<b>12. Bibliografia.....</b>	<b>139</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 podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BAR	barycetynib
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSR/BHPR	ang. <i>British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – kliniczny wskaźnik aktywności choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CTP	certolizumab pegol

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

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



---

Skrót	Rozwinięcie
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

---

---

## Streszczenie

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

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

Analiza będzie dotyczyła obydwu sposobów podania leku, tj. podania podskórnego (TOC s.c.) oraz podania w postaci infuzji dożylniej (TOC i.v.).

### **METODYKA**

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono:

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

---

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

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

## WYNIKI

### Problem zdrowotny

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

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

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

---

---

reumatoidalnego zapalenia stawów należą m. in. zapalenie naczyń, amyloidoza reaktywna i włóknienie płuc.

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

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

### **Populacja docelowa**

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego*, produkt leczniczy RoActemra® (tocilizumab) u dorosłych chorych jest wskazany m.in. w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadku kiedy stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu.

- a) Obecnie tocilizumab finansowany jest w Polsce w leczeniu RZS w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. Zgodnie z aktualnymi zapisami wskazanego programu lekowego do terapii kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, z wysoką aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Wysoką aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:
-

- ⊕ wartość DAS<sup>1</sup> 28 – większa niż 5,1 albo;
- ⊕ wartość DAS – większa niż 3,7 albo;
- ⊕ wartość SDAI<sup>2</sup> – większa niż 26.

**Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji chorych i włączenia do *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* także chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, tj. chorych, u których wartości podanych wskaźników wynoszą:**

- ⊕ dla DAS 28 – >3,2 ale ≤ 5,1 lub;
- ⊕ dla DAS – >2,4 ale ≤ 3,7 lub;
- ⊕ dla SDAI – >11,0 ale ≤ 26,0.

Należy podkreślić, iż populacja rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje **jedynie chorych uprzednio nieleczonych** inhibitorami TNF<sup>3</sup> alfa, tocilizumabem i rytuksymabem. Obowiązujący obecnie Program lekowy *leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* dopuszcza bowiem ponowne leczenie substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby u chorych z nawrotem aktywnej choroby.

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

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Częstość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w zależności od populacji waha się od 0,5% do 1,5%. Przyjmuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy około 1% dorosłej

---

<sup>1</sup> ang. *Disease Activity Score* – wskaźnik aktywności choroby

<sup>2</sup> ang. *Simplified Disease Activity Index* – uproszczony wskaźnik aktywności choroby

<sup>3</sup> ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

---

populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób.

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

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

Szacuje się iż łączna populacja dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), kwalifikujących się do otrzymania tocilizumabu w ramach proponowanego rozszerzonego *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10<sup>4</sup> M 05, M 06, M 08)* [REDACTED].

### Aktualne postępowanie medyczne

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

<sup>4</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

W pierwszej linii zalecane jest stosowanie konwencjonalnych, syntetycznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*), tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, cyklosporyna, azatiopryna. W przypadku niewystarczającej skuteczności lub nieakceptowalnych działań niepożądanych – zaleca się zastosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby: adalimumab, certolizumab pegol, infliksymab, golimumab, etanercept, abatacept, rytuksymab, tocilizumab, sarilumab, czy też terapia celowana syntetycznymi DMARDs (tsDMARDs, ang. *targeted synthetic DMARDs*), tj. barycycynibem lub też tofacytynibem.

Dodatkowo u chorych wspomagająco stosuje się glikokortykosteroidy (GKS), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i leki przeciwbólowe.

Aktualnie w Polsce leczenie chorych na RZS po niepowodzeniu terapii csDMARDs odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Zgodnie z zapisami tego programu lekowego obecnie w Polsce produkt leczniczy RoActemra® (tocilizumab) może być zastosowany w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wyłącznie w przypadku wysokiej aktywności choroby, udokumentowanej w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Wysoka aktywność choroby definiowana jest jako wynik w skali DAS 28 >5,1 albo w skali DAS >3,7 albo w skali SDAI >26.

Zatem chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), najprawdopodobniej kontynuują stosowanie csDMARDs – u chorych podaje się inny lek z grupy csDMARDs lub dodaje kolejny lek z tej grupy w ramach terapii skojarzonej (podejście to zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT we wniosku refundacyjnym dla adalimumabu w 2018 roku (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2018).

## Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy RoActemra® (tocilizumab). Tocilizumab (TOC) jest rekombinowanym

humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Jego mechanizm działania polega na przekazywaniu sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mL-6R, co skutkuje aktywacją limfocytów T, indukcją wydzielania immunoglobulin, indukcją wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacją hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

U dorosłych chorych z RZS produkt leczniczy RoActemra® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.) w dawce 162 mg (raz w tygodniu) lub we wlewie dożylnym (i.v.) w dawce 8 mg/kg masy ciała (raz na 4 tygodnie).

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* tocilizumab podawany jest w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej).

W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.

## **Komparatory**

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych u chorych na RZS ścieżka terapeutyczna zależna jest m.in. od obecności tzw. czynników złego rokowania, które według wytycznych EULAR<sup>5</sup> 2016 obejmują m.in.: umiarkowaną/ciężką aktywność choroby (pomimo leczenia csDMARDs), wysoki poziom markerów zapalnych, wysoki poziom autoprzeciwciał, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe czy nieskuteczność co najmniej 2 leków csDMARDs.

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym lekiem csDMARDs, u chorych z brakiem czynników złego rokowania, przez większość organizacji zalecane jest podanie innego lub dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy. W sytuacji stwierdzenia występowania czynników

---

<sup>5</sup> ang. *The European League against Rheumatism* – Europejska Liga Antyreumatyczna

---



---

złego rokowania, po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs wytyczne zalecają włączenie do terapii leków biologicznych.

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

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

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

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

W związku z powyższymi komparatorami dla tocilizumabu (stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem a w przypadku występowania przeciwwskazań w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem) w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i finansowanymi w Polsce, powinny być klasyczne (niebiologiczne) leki modyfikujące

---

przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina. Ponadto ze względu na uzyskanie pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji (rekomendacja nr 23/2018) w leczeniu chorych na RZS z umiarkowanym nasileniem choroby komparatorem dla analizowanej interwencji będzie również adalimumab.

### **Niezaspokojone potrzeby chorych**

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

Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje całkowitej redukcji procesu zapalnego. Nowoczesna terapia RZS, polegająca na aktywacji limfocytów T, indukcji wydzielania immunoglobulin, indukcji wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacji hematopoezy jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia RZS. Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mL-6R).

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

Zgodnie z wytycznymi BHR/BHPR<sup>6</sup> terapia biologiczna powinna być stosowana u dorosłych chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Analiza międzynarodowych baz danych wskazuje, iż niższy wskaźnik aktywności choroby w chwili rozpoczęcia terapii pozwala zwiększyć szansę na osiągnięcie remisji, a leki biologiczne są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu

---

<sup>6</sup> ang. *British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii

---

chorych z umiarkowaną aktywnością RZS jak w przypadku chorych z ciężkim stopniem nasilenia RZS.

### **Efekty zdrowotne**

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

- ⊕ ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika DAS 28 (w tym remisja choroby i niska aktywność choroby);
- ⊕ ocena aktywności choroby na podstawie skali ACR<sup>7</sup>20, ACR50 lub ACR70;
- ⊕ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane, w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie redukcji aktywności 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 AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)

---

<sup>7</sup>kryteria klasyfikacji, które zostały opracowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. *American College of Rheumatology*)

---

*design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka). Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

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

### **Kierunki analiz**

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

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

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

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

---

---

## Wnioski

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

Podstawą leczenia RZS są leki modyfikujące przebieg choroby, które łagodzą objawy zapalenia oraz zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie. Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje całkowitej redukcji procesu zapalnego. Nowoczesna terapia RZS, polegająca na aktywacji limfocytów T, indukcji wydzielania immunoglobulin, indukcji wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacji hematopoezy jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia RZS. Obecnie chorzy niestosujący uprzednio terapii biologicznej, u których występuje umiarkowana aktywność choroby nie mogą otrzymać w Polsce terapii biologicznych (w tym tocilizumabu). Przekłada się to na zmniejszenie szansy na osiągnięcie u chorego podstawowego celu terapeutycznego, którym jest remisja lub ograniczenie aktywności choroby do niskiej. Niższy wskaźnik aktywności choroby w chwili rozpoczęcia terapii biologicznej pozwala zwiększyć szansę na osiągnięcie remisji, a leki biologiczne są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, jak w przypadku chorych na RZS z ciężkim nasileniem choroby.

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

---

---

## 1. Cel analizy

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

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

Analiza będzie dotyczyła obydwu sposobów podania leku, tj. podania podskórnego (TOC s.c.) oraz podania w postaci infuzji dożylniej (TOC i.v.).

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [58] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

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

## 3. Problem zdrowotny – reumatoidalne zapalenie stawów

### 3.1. Populacja docelowa

Produkt leczniczy *RoActemra*® (tocilizumab) zgodnie z treścią wskazania rejestracyjnego zawartą w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* (ChPL) stosuje się u dorosłych chorych m.in. w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadku, gdy stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu [23].

Aktualnie poddawana ocenie technologia udostępniona została w Polsce w leczeniu RZS w zakresie *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10<sup>8</sup> M 05, M 06, M 08)*. Opierając się na aktualnych zapisach wskazanego programu lekowego do terapii inhibitorem

---

<sup>8</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

TNF<sup>9</sup> alfa, tocilizumabem i rytuksymabem, kwalifikują się osoby chore z rozpoznaniem RZS, u których wystąpiło niepowodzenie terapii przynajmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby bądź lekami immunosupresyjnymi, w szczególności: metotreksatem, sulfasalazyną, leflunomidem oraz lekami antymalarycznymi, według obowiązujących zaleceń EULAR (ang. *The European League against Rheumatism* – Europejska Liga Antyreumatyczna), z których wszystkie stosowane były przynajmniej przez okres 4 miesięcy w monoterapii czy też terapii łączonej (m.in. po niepomyślnie przeprowadzonej terapii metotreksatem w postaci podskórnej bądź doustnej) ze znaczną aktywnością schorzenia, udokumentowaną podczas dwóch badań lekarskich w przedziale od 1 do 3 miesięcy.

Chorobę o zwiększonej aktywności potwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniżej wymienionych warunków:

- ⊗ wartość DAS<sup>10</sup> 28 powyżej 5,1 bądź;
- ⊗ wartość DAS powyżej 3,7 bądź;
- ⊗ wartość SDAI<sup>11</sup> powyżej 26.

Dokładną charakterystykę wnioskowanego *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* przedstawiono w Załączniku 10.1.

**Populacja docelowa (wnioskowana) dla rozważanego produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) omawiana w ramach niniejszej analizy, dotyczy chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek odnosi się bowiem do poszerzenia warunków kwalifikacji chorych i dołączenia do *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* również chorych o **zdiagnozowanej umiarkowanej aktywności RZS**, tj. chorych, u których wartości podanych wskaźników wynoszą:**

- ⊗ dla DAS 28 – >3,2 ale ≤ 5,1 lub;

<sup>9</sup> ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

<sup>10</sup> ang. *Disease Activity Score* – wskaźnik aktywności choroby

<sup>11</sup> ang. *Simplified Disease Activity Index* – uproszczony wskaźnik aktywności choroby



- ⊕ dla DAS –  $>2,4$  ale  $\leq 3,7$  lub;
- ⊕ dla SDAI –  $>11,0$  ale  $\leq 26,0$  [32, 3, 72].

Konieczne jest zwrócenie uwagi na to, że populacja rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje **wyłącznie chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni** inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem. Bieżący *Program lekowy* pozwala na ponowne leczenie substancją czynną, jeżeli jej zastosowanie spowodowało przynajmniej niską aktywność schorzenia u chorych z nawrotem aktywnej choroby potwierdzonej kiedy, w stosunku do wartości wyliczonej w momencie przerwania terapii substancją czynną leku biologicznego, uzyskano wzrost wartości wskaźników:

- ⊕ dla DAS 28 – o więcej niż 1,2, w związku z czym jego ostateczna wartość wynosi więcej niż 3,2 bądź;
- ⊕ dla DAS – o więcej niż 1,2, w związku z czym jego ostateczna wartość wynosi więcej niż 2,4 bądź;
- ⊕ dla SDAI – o więcej niż 5, w związku z czym jego ostateczna wartość wynosi więcej niż 11.

Załącznik 10.1 prezentuje projekt sugerowanych zmian w zapisach *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.

Poniższe podrozdziały charakteryzują omawianą jednostkę chorobową (reumatoidalne zapalenie stawów) w szczególności uwzględniając populację docelową.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) zdefiniowane zostało, jako układowa, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, cechująca się symetrycznym destrukcyjnym zapaleniem stawów a także pojawianiem się zmian pozastawowych i powikłań układowych [30, 72].

RZS jako jednostka chorobowa oznaczane jest kodami ICD-10: M 05-M 06 [48]. Wyróżnić można serologicznie dodatnią, bądź ujemną postać choroby (jest to związane z występowaniem lub nieobecnością autoprzeciwciał w surowicy) [116].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza analizowanej jednostki chorobowej nie jest znana.

Zasadniczo przyjmuje się, że istotną rolę w zainicjowaniu procesu chorobowego odgrywiają:

- ⊗ **czynniki środowiskowe i infekcje** (otyłość czy palenie papierosów);
- ⊗ **predyspozycje genetyczne** (w szczególności występowanie antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) klasy II). Pojawianie się choroby u krewnych I stopnia potwierdzono z częstością wynoszącą w granicach od 10 do 15%;
- ⊗ **procesy autoimmunologiczne** – nieokreślony jak dotąd czynnik (bądź kilka czynników) endogenny lub egzogenny inicjuje chorobę u osoby, u której potwierdzone zostały uwarunkowania genetyczne ku rozwojowi choroby [43,72, 71, 76].

Początkowe miejsce występowania zapalenia stanowi błona maziowa. Najistotniejszym symptomem jest waskularyzacja czy też unaczynienie warstwy podwyściółkowej maziówki oraz proliferacja komórek synowialnych, które zdolne są do wytworzenia u chorych aż od 8 do 10 warstw (przy czym u osób zdrowych odnotowuje się ich od 1 do 3). Rozrost dotyka jednocześnie komórek fagocytujących i sekrecyjnych. Przy hiperplazji komórek synowialnych pojawia się dodatkowo rozrost a także przerost kosmków błony maziowej. Zapoczątkowanie, elongacja, jak również utrzymywanie rozwoju choroby związane są z odpowiedzią limfocytów T (komórek pamięci), które wydzielając cytokiny – w szczególności interleukinę 2 (IL-2) oraz interferon gamma (IFN-gamma), odpowiedzialne za aktywację monocytów i makrofagów, uwalniające interleukinę 1 (IL-1), a także czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa) wraz z czynnikiem wzrostu. Z tej przyczyny w naciekach zapalnych odnotowuje się przewagę limfocytów T CD4<sup>12</sup> (pomocniczych) nad T CD8<sup>13</sup> (supresorowych) a także pojawienie się komórek plazmatycznych [72].

<sup>12</sup> ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4

<sup>13</sup> ang. *cluster of differentiation 8* – antygen różnicowania komórkowego 8

Interleukina-6 odgrywa istotną rolę w patogenezie RZS jako czynnik regulujący odpowiedź immunologiczną, cytokina podtrzymująca przewlekły stan zapalny, induktor odpowiedzi ostrej fazy oraz czynnik różnicowania osteoklastów. IL-6 jest syntetyzowana przez komórki limfoidalne (limfocyty T i B), monocyty, fibroblasty, synowioocyty, komórki śródbłonna, keratynocyty, komórki mezangium, komórki zrębu szpiku kostnego i komórki różnych nowotworów. W przebiegu ostrego zapalenia IL-6 stanowi główny czynnik regulujący zakres miejscowej i układowej ostrej reakcji zapalnej, zwłaszcza na poziomie syntezy cytokin prozapalnych. Zwiększone stężenia IL-6 wykryto w różnych przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak np. RZS czy młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Poprzez sprzężenie zwrotne IL-6 hamuje wytwarzanie TNF-alfa. IL-6 pełni kluczową rolę w patogenezie RZS [73].

### 3.4. Rozpoznanie

Zdiagnozowanie reumatoidalnego zapalenia stawów jest oparta na klinicznych, immunologicznych i radiologicznych **kryteriach klasyfikacji, które zostały opracowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne** (ACR, ang. *American College of Rheumatology*) wraz z EULAR [72].

Kryteria te podzielone zostały na cztery grupy:

1. zajęcie stawów;
2. wyniki badań serologicznych;
3. okres trwania zapalenia stawów oraz
4. wskaźniki ostrej fazy takie jak: białko C-reaktywne (CRP, ang. *C Reactive Protein*) i odczyn Biernackiego (OB – definiowane jako miara szybkości opadania krwinek czerwonych w osoczu przypadającą na jednostkę czasu).

Objawami zajęcia stawu przez proces chorobowy są obrzęk bądź tkliwość podczas badania, które wskazują na zapalenie stawów, ostatecznie potwierdzone badaniami obrazowymi. RZS diagnozuje się, jeżeli chory otrzymał przynajmniej 6 punktów według wymienionych kryteriów [43, 69].

Szczegółowy opis omawianych kryteriów diagnostycznych zaprezentowany został w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria diagnostyczne RZS**

Kryteria		Liczba punktów
Zajęcie stawów (0-5 pkt)	1 duży staw*	0
	2 – 10 dużych stawów	1
	1 – 3 małe stawy** (nie wliczając dużych stawów)	2
	4 – 10 małych stawów (nie wliczając dużych stawów)	3
	> 10 stawów (co najmniej jeden mały staw)	5
Wyniki badań serologicznych (0-3 pkt) Konieczny jest wynik $\geq 1$	RF <sup>14</sup> i ACPA <sup>15</sup> ujemne	0
	RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2
	RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3
Okres 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* [43, 72, 116]

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

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

Kryteria stosowane aktualnie, w porównaniu z obowiązującymi uprzednio kryteriami ACR z 1987 roku, umożliwiły m.in. wcześniejsze rozpoznanie choroby, jeszcze w okresie przednadżerkowym a także oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia niebezpieczeństwa przetrwałego albo nadżerkowego zapalenia stawów, co umożliwia rozpoczęcie terapii modyfikującej przebieg choroby w początkowym stadium choroby oraz zwielokrotnienie szansy osiągnięcia remisji [43].

Przy ustalaniu diagnozy, niezbędne są: szczegółowe badania podmiotowe i przedmiotowe, przeprowadzenie badań laboratoryjnych (CRP, OB czynnik reumatoidalny, morfologia krwi z obrazem odsetkowym, aktywności aminotransferaz alaninowej (AIAT, ang. *alanine aminotransferase*) oraz asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*) a także

<sup>14</sup> ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny

<sup>15</sup> ang. *anti-citrullinated protein antibodies* – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi

proteinogram osocza) [72]. U chorych osób wykonywane jest także **badanie płynu stawowego** (płyn stawowy u chorych na RZS charakteryzuje się jasnym kolorem, lekkim zmętnieniem oraz zawartością 50 000 leukocytów w 1 mm<sup>3</sup> (wartość prawidłowa wynosi  $\leq 2\ 000/\text{mm}^3$ ), z czego 85% całości stanowią granulocyty (ich prawidłowa wartość wynosić powinna  $<25\%$ ) [45, 72].

**Badania obrazowe** są niezwykle istotnym elementem diagnostyki reumatoidalnego zapalenia stawów. Uwzględniają one m. in.: ultrasonografię (USG), badanie radiologiczne a także rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) [43].

Najbardziej powszechną metodą wybieraną w diagnostyce i kontroli chorych na RZS pozostaje wciąż konwencjonalne badanie radiologiczne, ze względu na to, że

- ⊗ pozwala ona na uwidocznienie zmian strukturalnych,
- ⊗ charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem powtarzalności,
- ⊗ jest proste do wykonania.

W przypadku praktyki klinicznej coraz częściej spotykane jest wykorzystanie rezonansu magnetycznego, z powodu możliwości oszacowania zmian zapalnych w przebiegu RZS znacznie wcześniej niż jest to możliwe przy wykorzystaniu klasycznej radiografii [70].

## 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

W przypadku ponad 50% osób chorych na RZS, we wczesnym stadium choroby nie odnotowuje się typowych zmian radiologicznych w stawach. Wielokrotnie RZS przejawia się początkowo wyłącznie ogólnym osłabieniem, uczuciem wyczerpania, stanem podgorączkowym, rozbiem, poceniem się oraz spadkiem łaknienia a co za tym idzie obniżeniem masy ciała [43].

Pośród symptomów RZS podaje się: sztywność poranną, obrzęk i bolesność stawów, ból oraz obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, zmiany pozastawowe (w płucach, nerkach, w obrębie narządu wzroku czy układzie nerwowym) [72].

Klasyczne zmiany w przebiegu RZS charakteryzują się symetrycznością i dotyczą zwłaszcza małych stawów dłoni. Zwykle choroba jako pierwsze zajmuje stawy śródrečno-palcowe, międzypaliczkowe bliższe, stawy kciuka oraz nadgarstka. Następnie zajmowane są stawy kolanowe, skokowe, barkowe, paluchowe oraz odcinek szyjny kręgosłupa i staw łokciowy. Powszechnym symptomem choroby jest sztywność poranna, której nasilenie oraz okres trwania jest współmierny do stadium zaawansowania choroby, co składa się na indykator aktywności zapalenia. W przebiegu RZS dokonują się także szerokie zmiany pozastawowe, które obejmują m. in. zanik mięśni, zapalenie pochewek ścięgien oraz samych ścięgien, powstawanie guzków reumatoidalnych a także zmian w narządach wewnętrznych, dodatkowo do najczęściej spotykanych powikłań układowych w przebiegu rozważanej choroby zaliczamy m. in. zapalenie naczyń, amyloidoza reaktywna czy włóknienie płuc [43].

Najczęściej występującymi symptomami pozastawowym w przebiegu analizowanej choroby są:

- ⊕ guzki reumatoidalne (występują one u około 25% chorych na RZS);
- ⊕ modyfikacje w układzie krążenia (miażdżyca oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe, zapalenie osierdzia, zmiany w mięśniu sercowym i na zastawkach, nadciśnienie płucne);
- ⊕ modyfikacje w układzie oddechowym (zapalenie opłucnej, guzki reumatoidalne w płucach, zarostowe zapalenie oskrzelików a także włóknienie płuc);
- ⊕ zmiany w narządzie wzroku (suche złuszczone zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena, zapalenie twardówki i nadtwardówki);
- ⊕ powiększenie śledziony a także węzłów chłonnych [43, 57].

**Rozwój reumatoidalnego zapalenia stawów** jest osobniczo zmienny. Występują przypadki o dużej dynamice choroby, ale też i przypadki o łagodnym, bardzo powolnym przebiegu. Zaledwie u 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Wzrost nasilenia choroby związany jest z dużym nasileniem objawów klinicznych, podwyższeniem liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, zauważalnym wydłużeniem czasu trwania sztywności porannej, ograniczeniem wydolności czynnościowej a także ze zwiększeniem wartości czynników OB i CRP [57, 72].

Zgodnie ze Steinbrockerem, w przebiegu RZS wyróżnione zostały cztery stadia kliniczne choroby. Szczegółowo przedstawione zostały one w tabeli znajdującej się poniżej [43, 72].

**Tabela 2.**  
**Kryteria radiologiczne zmian stawowych w przebiegu RZS, według Steinbrockera**

Stadium choroby	Objawy kliniczne
Wczesny	Ból, obrzęk, sztywność poranna, pogrubienie zarysów stawów, brak typowych zmian w obrazie RTG, może występować lekka osteoporoza okołostawowa
Zmiany umiarkowane	Oprócz wyżej wymienionych objawów pojawiają się także zmiany okołostawowe: ograniczenie ruchomości, zaniki mięśniowe (głównie mięśni międzykostnych, glistowatych, czworogłowych uda), wyraźna osteoporoza w obrazie RTG – z lub bez objawów rozpoczynającej się podchrzęstnej destrukcji kości
Zmiany zaawansowane/ciężkie	Stałe uszkodzenia struktur stawowych a także wyżej wymienione objawy o znacznie większym stopniu nasilenia, zmiany w narządach wewnętrznych, dochodzi do tzw. podwichnięć w stawach, wyraźna osteoporoza w obrazie RTG, uszkodzenia chrząstki i kości
Schyłkowy/końcowy	Wszystkie powyżej wymienione objawy oraz występowanie zrostów włóknistych i usztywnień stawów

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Jura-Półtorak 2011* i *Szczeklik 2012* [43, 72]

W przypadku postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów ostatecznie pojawia się upośledzenie funkcji narządu ruchu, w różnym stopniu, co w następstwie prowadzi do znacznego pogorszenia jakości życia chorych a nawet do wystąpienia trwałej niepełnosprawności. W związku z takim charakterem przebiegu, wszystkie zalecenia stosowane względem osób chorych na RZS, dotyczą w sposób szczególny ciągłe kontrolowanie i obserwowanie aktywności choroby. Oszacowanie rozwoju schorzenia pozwala na określenie aktualnego stanu chorego a także skuteczności farmakoterapii zastosowanej przez lekarza. Jest to szczególnie istotne, ponieważ przy długotrwałe utrzymującej się wysokiej aktywności choroby, zachodzi szybka degradacja stawów, rozwój zmian radiologicznych, postęp zmian narządowych oraz znaczne ograniczenie sprawności fizycznej chorego [43].

W tabeli znajdującej się poniżej scharakteryzowano wskaźniki, które wykorzystywane są do **oceny aktywności RZS**.

**Tabela 3.**  
**Wskaźniki służące do oceny aktywności RZS**

Wskaźnik	Opis
Współczynnik stawowy	Współczynnik stawowy Ritchiego jest to punktowa skala oceny bolesności stawów, używana m.in. do obliczenia indeksu aktywności choroby w reumatoidalnym zapaleniu stawów. We wskaźniku RAI wykorzystuje się czteropunktową skalę bolesności stawu w reakcji na ucisk [43].

Wskaźnik	Opis
Ritchiego (RAI) <sup>16</sup>	
DAS	<p>Jest stosowany do oceny aktualnej aktywności RZS.</p> <p>Przy obliczania indeksu DAS potrzebna jest znajomość takich parametrów, jak: liczba bolesnych stawów wyliczana na podstawie współczynnika stawowego RAI (wartości od 0 do 78), liczba obrzękniętych stawów (wartości od 0 do 44), w tym przypadku ocenia się 10 stawów międzypaliczkowych bliższych, 10 stawów śródrečno-paliczkowych, 2 stawy nadgarstkowe, 2 stawy łokciowe, 2 stawy barkowe, 2 stawy kolanowe, 10 stawów śródstopno-paliczkowych, 2 stawy skokowe, 2 stawy mostkowo-obończykowe i 2 stawy skroniowo-żuchwowe a także wartość OB, podaną w mm/godz. oraz ocena ogólnego stanu zdrowia albo ocena aktywności choroby, dokonana przez pacjenta, wyrażona za pomocą skali VAS<sup>17</sup> (wartości od 0 do 100 w mm).</p> <p>Wartość rozważanego wskaźnika DAS można obliczyć podstawiając wszystkie z wyżej wymienionych parametrów do wzoru:</p> $DAS = 0,56 \times \sqrt{(RAI)} + 0,065 \times \sqrt{(liczba\ obrzękniętych\ stawów)} + 0,33 \times \ln(OB) + 0,0072 \times (VAS)$ <p>Uzyskany w ten sposób wynik odzwierciedla aktywność choroby u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Zgodnie z wytycznymi EULAR, wyróżnia się następujące stopnie aktywności choroby, wyrażone indeksem DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wysoka aktywność choroby, gdy DAS &gt; 3,7</li> <li>⊗ umiarkowana aktywność choroby, gdy 3,7 &gt; DAS &gt; 2,4</li> <li>⊗ niska aktywność choroby, gdy 2,4 &gt; DAS &gt; 1,6</li> <li>⊗ remisja choroby, gdy DAS &lt; 1,6 [43].</li> </ul>
DAS 28	<p>Jest to uproszczona wersja indeksu DAS. Wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora, który uwzględnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczbę obrzękniętych stawów;</li> <li>⊗ liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe);</li> <li>⊗ wskaźnik OB;</li> <li>⊗ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, uzyskaną na podstawie wzrokowej skali analogowej (VAS) [72].</li> </ul> <p>Wskaźnik DAS 28 umożliwia znacznie dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż w przypadku pojedynczego pomiaru. Cechuje się on również odpowiednio dużą czułością, która pozwala na ocenę nawet nieznacznych zmian w aktywności choroby. Wyniki wskaźnika DAS 28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 punkta (pkt). <b>Za klinicznie istotną zmianę, uznaje się tę o wartości 1,2 pkt.</b> [33].</p> <p>Wyróżniono następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane wskaźnikiem DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ &lt;2,6 oznacza remisję;</li> <li>⊗ ≤3,2 oznacza małą aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt;3,2 i ≤5,1 oznacza umiarkowaną aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt;5,1 pkt. oznacza wysoką aktywność choroby [6].</li> </ul> <p>Wskaźnik ten poddano walidacji z kryteriami radiologicznej oceny postępów choroby oraz funkcjonowaniem fizycznym (wskaźnikiem Mallaya, HAQ i siłą chwytu). Został on uznany za skuteczne narzędzie służące do oceny aktywności RZS [33, 79].</p>
DAS 28 (CRP)	<p>Odmiana indeksu DAS 28, w której to zamiast parametru OB ocenia się stężenie białka C-reaktywnego we krwi. Wartość jego stężenia odpowiada krótszym zmianom aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, podczas gdy wartość OB odzwierciedla jedynie aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni [43].</p>

<sup>16</sup>ang. *Ritchie Articular Index*

<sup>17</sup> ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa



Wskaźnik	Opis
SDAI	<p>Wskaźnik ten uwzględnia te same stawy, co w przypadku DAS 28, ale do uzyskanie wyniku nie ma potrzeby użycia kalkulatora. Wartość SDAI oblicza się sumując:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczbę obrzękniętych stawów;</li> <li>⊗ ogólną ocenę aktywności choroby poprzez badającego według skali VAS (0-10 cm);</li> <li>⊗ ogólną ocenę aktywności choroby poprzez chorego według skali VAS (0-10 cm);</li> <li>⊗ stężenie CRP (0,1-10 mg/dl) [72, 61].</li> </ul> <p>Aktywność choroby oceniona zostaje na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≤3,3 oznacza remisję;</li> <li>⊗ ≤11 oznacza małą aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt;11 i ≤26 oznacza umiarkowaną aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt;26 oznacza wysoką aktywność choroby [3, 6, 72].</li> </ul>
CDAI	<p>Kliniczny wskaźnik aktywności choroby (CDAI, ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>) obliczany jest podobnie jak SDAI z tą różnicą, że nie uwzględnia on CRP [116].</p> <p>Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≤2,8 oznacza remisję;</li> <li>⊗ ≤10 oznacza małą aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt;10 i ≤22 oznacza umiarkowaną aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt;22 oznacza wysoką aktywność choroby [116].</li> </ul>
RDAI	<p>Wskaźnik aktywności choroby w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. <i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity</i>) jest indeksem, który łączy obecną, jak i retrospektywną aktywność choroby, ból, poranną sztywność oraz pomiar stawów. RDAI to krótki oraz wiarygodny kwestionariusz, wyjątkowo czuły w wychwytywaniu zmian aktywności choroby [43]. W kwestionariuszu tym chorzy oceniają całkowitą aktywność choroby w okresie ostatnich 6 miesięcy, aktywność choroby w odniesieniu do liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, ból stawów, czas trwania porannej sztywności stawów oraz liczbę bolesnych stawów. Wskaźnik ten stanowi sumę punktów uzyskanych w wyniku odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariusza, podzieloną przez liczbę pytań [31].</p>

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Progresja choroby oraz odpowiedź na zastosowane leczenie są zróżnicowane u poszczególnych osób. Postęp choroby w okresie kilku początkowych lat jej trwania, może następować bardzo szybko lub też zmiany mogą postępować systematycznie. Okres jaki upłynął od czasu wystąpienia pierwszych objawów, do momentu zapoczątkowania najodpowiedniejszej terapii (tzw. okno terapeutyczne) jest niezwykle istotny przy prognozowaniu szans na uzyskanie remisji choroby. Dotyczy to szczególnie stopnia destrukcji stawów oraz powrotu do sprawności przez chorego. W przypadku chorych na RZS okno terapeutyczne oszacowano na 12 tygodni [116, 125].

Osoby chore na RZS żyją o 7 lat krócej w porównaniu z normami przyjętymi dla populacji ogólnej. Wynika to przede wszystkim ze zwielokrotnionej podatności na pojawienie się chorób układu sercowo naczyniowego a także ryzyka wcześniejszego pojawienia się tychże dolegliwości, spowodowanych bezpośrednio przez reumatoidalne zapalenie stawów [71, 72].

Natychmiastowe włączenie początkowego leczenia oraz postęp dokonany w ostatnich latach w upowszechnieniu terapii biologicznych, pozwoliły na ograniczenie aktywności choroby na niskim poziomie oraz zahamowanie lub przynajmniej opóźnienie postępowania stopnia niepełnosprawności u chorych. Na przestrzeni 20 lat badań, w przypadku znacznie późniejszego zapoczątkowania leczenia, odnotowano, że rozwój niepełnosprawności zachodzi zdecydowanie szybciej [20, 35].

Każde pojedyncze nasilenie schorzenia, podwyższa prawdopodobieństwo nieodwracalnego uszkodzenia stawów, które jest typowo występującym powikłaniem RZS. Prowadzi ono do upośledzenia funkcji fizycznych pacjenta a w konsekwencji występowania uczucia bólu, niezdolności do pracy, zmęczenia, utrudniania codziennych aktywności oraz znacznego obniżenia jakości życia. Progresja choroby postępuje szybciej do fazy zaostrzenia w przypadku nieprawidłowo przeprowadzonej lub dopasowanej terapii, co wiąże się z dużym ciężarem społecznym i ekonomicznym dla chorego, ale także obciążeniem systemu opieki zdrowotnej [10, 75, 34].

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, objawy związane z jego postępowaniem wykazują znaczące oddziaływanie na aspekty fizyczne u osób chorych. Głównie są to: częste odczuwanie bólu i dyskomfortu z niego wynikającego oraz zmęczenie. Świadczyć o tym mogą wyniki badań ankietowych dotyczących oceny stanu zdrowia (HAQ, ang. *Health Assessment Questionnaire*) a także odpowiedzi otrzymane w domenie traktującej o funkcjonowaniu fizycznym krótkiego kwestionariusza oceniającego stan zdrowia (SF-36, ang. *6-Item Short Form Health Survey*). Istotnym jest, iż osoby chore na RZS mają tendencję do gorszego oceniania parametrów jakości życia niż populacja ogólna [21,36, 75].

Wytyczne EULAR pozwoliły na wskazanie niekorzystnych wskaźników prognostycznych u osób chorych na RZS. Wskazano, że negatywnymi czynnikami prognostycznymi są:

- ⊗ znaczna liczba obrzękniętych stawów;
- ⊗ wysoki poziom autoprzeciwciał (RF i/lub ACPA);
- ⊗ umiarkowana lub ciężka aktywność choroby oszacowana na podstawie złożonych wskaźników (po terapii csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* - konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby);

- ⊕ wysokie miano wskaźników ostrej fazy (cytokin, szczególnie interleukiny 6 (IL-6), kinaz janusowych (JAK, ang. *Janus kinase*));
- ⊕ wytwarzanie się wczesnych nadżerek stawowych;
- ⊕ brak zadowalających efektów w zastosowaniu terapii przynajmniej dwoma lekami z grupy csDMARDs [63];
- ⊕ połączenie wyżej wymienionych wskaźników.

### 3.5.3. Monitorowanie postępu choroby

Monitorowanie postępu choroby jest możliwe na podstawie specyficznych wskaźników i skal stosowanych do jego oceny. Ich zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Parametry używane do oceny postępu RZS w okresie trwania leczenia**

Wskaźnik	Opis
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	
DAS 28	<p>Wyodrębniono następujące rodzaje odpowiedzi na leczenie wyrażone wskaźnikiem DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dobra odpowiedź to: zmiana aktywności o <math>\geq 1,2</math> pkt. przy małej aktywności choroby;</li> <li>⊕ umiarkowana odpowiedź to: zmiana o <math>&gt;0,6</math> i <math>&lt;1,2</math> - aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o <math>\geq 1,2</math> pkt. i aktywność wysoka lub umiarkowana;</li> <li>⊕ brak odpowiedzi to: zmiana o <math>&lt;0,6</math> lub <math>&lt;1,2</math> pkt. i aktywność wysoka [72].</li> </ul>
SDAI	<p>Używając wskaźnika SDAI możliwe jest określenie odpowiedzi na leczenie według poniższych rodzajów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dobra odpowiedź (duża poprawa) to: zmiana aktywności choroby o <math>&gt;21</math> pkt.;</li> <li>⊕ umiarkowana odpowiedź (umiarkowana poprawa) to: zmiana o 10-21 pkt.;</li> <li>⊕ brak poprawy to: zmiana o <math>\leq 9</math> pkt. [72].</li> </ul> <p>Wskaźnik SDAI uznawany jest za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji z wskaźnikiem DAS 28 o współczynniku korelacji liniowej Pearsona większym niż 0,9 [3].</p>
ACR	<p>Stan poprawy klinicznej i remisji choroby określany jest zwykle z wykorzystaniem skali ACR20. Z jej pomocą oceniane jest obniżenie o przynajmniej 20% liczby bolesnych a także obrzękniętych stawów jak również obniżenie o przynajmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ natężenie bólu określane przez chorego;</li> <li>⊕ ogólna aktywność choroby oceniana przez chorego;</li> <li>⊕ ogólna aktywność choroby oceniana przez lekarza;</li> <li>⊕ stopień niesprawności;</li> <li>⊕ miano wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).</li> </ul> <p>Ogólna poprawa kliniczna i poziom remisji choroby są oceniane kryteriami ACR50 i ACR70, w której podobnie do wcześniej wspomnianej skali, rozpatrywane jest obniżenie liczby bolesnych a także obrzękniętych stawów odpowiednio o przynajmniej 50 lub 70% [28].</p>
ACR/EULAR	<p>Aby zdeterminować remisję RZS sięga się po opisane niżej kryteria ACR/EULAR, których spełnienie łączne jest konieczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ liczba bolesnych stawów <math>\leq 1</math>;</li> <li>⊕ liczba obrzękniętych stawów <math>\leq 1</math>;</li> <li>⊕ ogólna ocena aktywności RZS przez chorego w skali VAS lub Likerta (0-10) <math>\leq 1</math>;</li> </ul>

Wskaźnik	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie CRP (mg/dl) ≤1 albo SDAI ≤3,3 [29, 72].</li> </ul>
<b>Ocena ogólnego stanu zdrowia chorego</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stopień sprawności fizycznej</b></p>	<p>Stopień sprawności fizycznej szacuje się zgodnie ze stopniami wydolności czynnościowej według Steinbrockera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I poziom to: całkowita wydolność, możliwość wykonania wszystkich codziennych czynności bez większych trudności.</li> <li>⊗ II poziom to: wydolność wystarczająca do wykonania zwykłych czynności, pomimo bólu jednego lub kilku stawów.</li> <li>⊗ III poziom to: wydolność czynnościowa wystarczająca do pełnienia jedynie niektórych elementarnych czynności w życiu codziennym, ewentualnie z wykorzystaniem odpowiednich urządzeń. Niemożliwość samodzielnego przygotowania posiłku oraz wychodzenia z domu bez opieki.</li> <li>⊗ IV poziom to: unieruchomienie w łóżku lub na wózku wraz z niezdolnością do samoobsługi (konieczna pomoc innej osoby przy ubieraniu, odżywianiu, zabiegach toaletowych, poruszaniu się na wózku) [72, 80].</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>HAQ</b></p>	<p>Ogólny stan zdrowia chorego determinowany jest przy pomocy kwestionariusza oceny jakości życia (HAQ). Ankieta ta służy do gromadzenia informacji na temat pięciu, istotnych dla chorego, wymiarów: uniknięcia niepełnosprawności, zmniejszenia bólu i innych powiązanych dolegliwości, uniknięcia działań niepożądanych pochodzących od przyjmowanych leków, ograniczenia kosztów i najważniejsze, opóźnienia zgonu [7, 12].</p> <p>Wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI, ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>) jest elementem służącym do określenia stopnia niepełnosprawności w ramach skali HAQ. Składa się on z 20 pytań rozdzielonych do ośmiu kategorii dotyczących radzenia sobie z czynnościami codziennymi oraz konieczności pomocy przy ich wykonywaniu. Chory za każdym razem udziela konkretnej odpowiedzi przyznając od 0 do 3 punktów, zważając na to, że 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność. Rozważana skala posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250). Wskaźnik HAQ-DI poddano walidacji w licznych badaniach. Wielokrotnie udowodniono także (w porównaniu z innymi instrumentami), że jest on trafny i wiarygodny. <b>Postępując 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.</b> [7, 12].</p>
<b>Ocena zmian radiologicznych</b>	
<p style="text-align: center;"><b>mTSS</b></p>	<p>Wszelkie zmiany radiologiczne poddawane ocenie w skali mTSS obejmują analizę obrazów RTG stóp i dłoni. Aktualnie skala ta jest metodą polecaną w przypadku oceniania zmian u chorych z RZS, która jest stosowana w badaniach klinicznych a także długookresowych badaniach obserwacyjnych [60].</p> <p>Według tej metody ocenia się każdą dłoń z osobna w obrębie 16 obszarów pod względem występowania nadżerek oraz 15 obszarów pod względem występowania zwężeń szpar stawowych. Ocena tych samych objawów choroby w każdej ze stóp przeprowadzana jest na podstawie analizy 6 obszarów [60].</p> <p>Ocena występowanie nadżerek w stawach dłoni polega na przyznawaniu punktów od 0 do 5 dla każdego rozważanego stawu. Wartość 0 to brak nadżerek, a wartość 5 to całkowite zajęcie powierzchni stawu. Maksymalnie przyznawana ilość punktów na każdą z dłoni to 80, z uwzględnieniem oceny 16 obszarów. Zwężenia szpar stawowych określa się w skali od 0 do 4 punktów dla każdego ze stawów, w której 0 to prawidłowa szpara stawowa, a 4 to całkowite zeszczywnienie kostne lub całkowite wyrównanie stawu. Liczba maksymalnie przyznanych punktów na każdą z dłoni to 60 [60].</p> <p>Zmiany w stawach stóp oznacza się poprzez przyznawanie od 0 do 10 punktów dla każdego ze stawów, z wyszczególnieniem, że każda ze stron oceniana jest niezależnie od 0 do 5 punktów. Maksymalna ilość punktów dla nadżerek stawów każdej ze stóp wynosi 60 punktów. Zwężenie szpar stawowych stóp, jest oceniane w punktacji od 0 do 4, podobnie jak w przypadku dłoni. Maksymalna ilość punktów jaką przyznaje się dla każdej ze stóp to 24 [60].</p> <p>Najlepiej, kiedy ocenę radiologiczną zleca się 2 niezależnym lekarzom radiologom, a ostatecznie punktacja jest średnią dwóch wystawionych przez nich ocen. Maksymalna łączna</p>

Wskaźnik	Opis
	ocena wszystkich nadżerek stawowych zarówno dłoni jak i stóp może wynieść aż do 280 punktów, natomiast ocena zwężeń szpar stawowych do 168 punktów. W rozrachunku, łącznie chory może otrzymać od 0 do 448 punktów w skali mTSS [60].
<b>Ocena nasilenia bólu</b>	
VAS	Skala VAS umożliwia oznaczenie intensywności bólu. W jej skład wchodzi: pozioma lub pionowa linia o wartości od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 ból trudny do zniesienia [38]. Odnotowano wysoką trafność zbieżną (ang. <i>test-retest reliability</i> ), która pozostaje nieznacznie wyższa wśród rozważanych piśmiennych chorych na RZS. W aspekcie trafności teoretycznej (ang. <i>construct validity</i> ) skalę VAS uznano za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji z pięciopunktową skalą opisową i skalą VAS w odniesieniu do chorych zmagających się z chorobami reumatycznymi (wspomniany stopień korelacji wynosi odpowiednio: 0,71-0,78 oraz 0,62-0,91). <b>W studiowanym przypadku chorych na RZS, klinicznie istotne okazało się zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS [38].</b>
NRS <sup>18</sup>	Kolejną rozważaną skalą jest NRS, która pozwala na pomiar intensywności bólu u dorosłych, także u osób z chronicznym bólem spowodowanym chorobami reumatycznymi. Zwykle stosuje się skalę oceniającą nasilenie bólu od 0 do 10, w której 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy wyobrażalny ból [37, 38]. Co do trafności teoretycznej (ang. <i>construct validity</i> ) skalę NRS uznano za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą VAS u chorych na schorzenia reumatyczne i inne, charakteryzujące się przewlekłym bólem. Wysoką trafność zbieżną (ang. <i>test-retest reliability</i> ) odnotowano wśród piśmiennych, jak i niepiśmiennych chorych na RZS. <b>Klinicznie istotne okazało się zmniejszenie natężenia bólu o 2 punkty lub o 30% w skali NRS [37, 38].</b>
<b>Ocena jakości życia</b>	
SF-36	Kwestionariusza SF-36 zwykle stosowany jest do określenia jakości życia. Następująca charakterystyka 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 zawarte w tym kwestionariuszu pozwalają na określenie ośmiu wskaźników jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ funkcjonowanie fizyczne;</li> <li>⊗ ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego;</li> <li>⊗ dolegliwości bólowe;</li> <li>⊗ ogólne poczucie zdrowia;</li> <li>⊗ witalność;</li> <li>⊗ funkcjonowanie społeczne;</li> <li>⊗ ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych;</li> <li>⊗ poczucie zdrowia psychicznego [77].</li> </ul> Wymienione powyżej wskaźniki sumują się w dwie skale – fizyczną oraz psychiczną. Kwestionariusz ma pomagać w subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się on z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 ww. wskaźników. Ostatecznie wskaźnik ogólnej jakości życia to suma punktów oceny wszystkich 8 wskaźników umożliwiającą ogólną ocenę stanu zdrowia. Im niższy wynik, tym lepsza jakość życia. Punktację przedstawiono poniżej: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wymiar fizyczny jakości życia to wskaźniki: I, II, IV, VIII; ich maksymalna liczba punktów: 103;</li> <li>⊗ wymiar psychiczny jakości życia to wskaźniki: III, V, VI, VII; ich maksymalna liczba punktów: 68;</li> </ul>

<sup>18</sup> skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*)

Wskaźnik	Opis
	<p>⊕ indeks ogólnej jakości życia (obejmuje wszystkie wskaźniki) ich maksymalna liczba punktów: 171 [77].</p>
<p>FACIT</p>	<p>Kwestionariuszem FACIT należy się posłużyć do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W rozważanej chorobie, istotnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, do którego oceny służy odmiana ankiety FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych).</p> <p>W kwestionariuszu tym możemy wyróżnić 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych, przy samodzielnie wykonywanej przez chorego ocenie nasilenia zmęczenia oraz tego jaki ma to wpływ na codzienne aktywności. Każdy z elementów określany jest dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, gdzie 0 to brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 to bardzo silne zmęczenie. Całkowity wynik mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a im wyższy wynik, tym silniejsze zmęczenie chorego [47].</p> <p><b>Klinicznie istotna zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F to o <math>\geq 3,56</math> pkt względem wartości początkowej [62].</b></p>

Źródło: opracowanie własne

Kontrolowanie stanu klinicznego pacjentów wiąże się również z oznaczaniem aktywności aminotransferaz we krwi. Ma to na celu określenie funkcji wątroby, stężenia kwasu moczowego oraz kreatyniny we krwi, które są wskaźnikami wydolności nerek. Należy także ocenić aktywności kinazy kreatynowej we krwi, ponieważ informuje ona o uszkodzeniu miocytów w przebiegu współistniejącego zapalenia mięśni. Ocena wymienionych powyżej funkcji wątroby oraz nerek u osób chorych na RZS jest konieczna, gdyż duża część z stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby, wykazuje silne działanie hepato- i nefrotoksyczne [43].

---

## 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Ogólna częstość zachorowań na RZS, waha się od 0,5% do 1,5%, w zależności od populacji. Statystyki z Ameryki Północnej i Europy Północnej podają wskaźnik częstości występowania zachorowań na 20-50 przypadków na 100 000 osób. Liczba zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów kobiet są od 2 do 3 razy częstsze od zachorowań stwierdzonych u mężczyzn. Także czynnik genetyczny ma tu znaczenie, ponieważ przyjmuje się, że wystąpienie RZS jest od 2 do 3 razy bardziej prawdopodobne u krewnych pierwszego stopnia osób chorujących. Największa zachorowalność na RZS przypada na okres od 40 do 50 roku życia [43, 72, 42]. Wskaźnik chorobowości na RZS w ogólnej populacji w Stanów Zjednoczonych wynosi 0,53%-0,55% (0,29-0,31% w przypadku mężczyzn oraz 0,73-0,78% w przypadku kobiet) [40].

Oszacowano, że w Polsce 1% osób z dorosłej populacji cierpi na tę chorobę, z czego można wywnioskować, że aż około 400 000 osób narażonych jest na niepełnosprawność i w dużej mierze inwalidztwo wynikające z przebiegu RZS. Według danych z dużego, epidemiologicznego badania przeprowadzonego w 2017 roku, wskaźnik chorobowości w Polsce wynosi 0,9%, w tym 1,06% dla kobiet i 0,74% dla mężczyzn [8]. Wskaźnik zapadalności w Polsce na RZS waha się od 31 do 50 osób na 100 000 osób. Szacunki pokazują, że w Polsce, każdego roku odnotowuje się od 8 do 16 tysięcy nowych zachorowań na RZS [46].

Według danych z 2017 roku, w momencie rozpoznania RZS aktywność choroby określana jest przede wszystkim jako umiarkowana (42,7%) lub ciężka (56%). Leczenie biologiczne w Polsce otrzymuje niecałe 3% chorych i jest to jeden z najniższych wskaźników w całej Europie. Tak niski wskaźnik jest związany z bardzo restrykcyjnymi warunkami włączenia do programu lekowego, w ramach którego te leki są podawane [8].

---

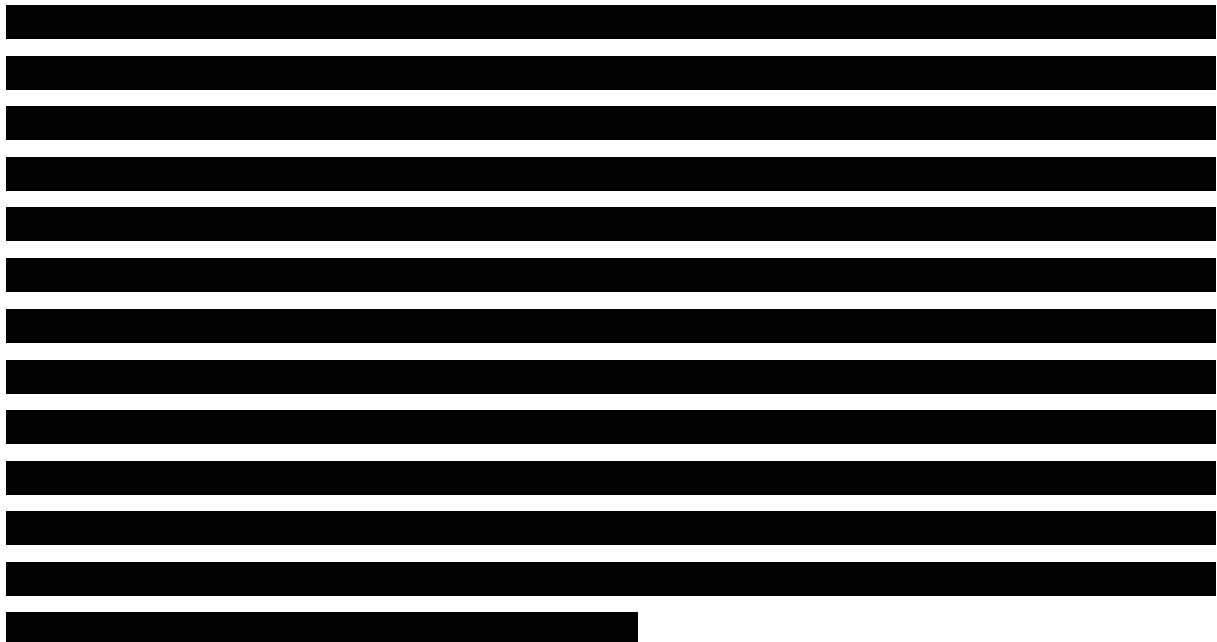
### Liczebność populacji docelowej

Do Programu lekowego aktualnie zakwalifikować mogą się jedynie osoby z rozpoznaniem RZS o wysokiej aktywności choroby, u których terapia przynajmniej dwoma lekami modyfikującymi rozwój choroby, lub lekami immunosupresyjnymi nie przyniosła pożądanych rezultatów.

Uwzględniona populacja docelowa (wnioskowana) dla przedstawionej analizy produktu leczniczego RoActemra® dotyczy dorosłych chorych o umiarkowanej aktywności choroby, u których terapia przynajmniej dwoma lekami modyfikującymi rozwój choroby, lub lekami immunosupresyjnymi nie przyniosła pożądanych rezultatów.

Z powyższego wynika, iż w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, populacja docelowa obejmować będzie następujące podgrupy chorych na RZS:

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





## Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Reumatoidalne zapalenie stawów, to jedna z najbardziej upowszechnionych chorób dotykających układ ruchu. Bezpośrednio związanymi z tym schorzeniem czynnikami, które wykazują istotny wpływ na obniżenie jakości życia chorych są: uciążliwy ból, zmiany pozostawowe, aktywność choroby, niepełnosprawność oraz powikłania układowe. Związane z chorobą ograniczenie wydolności funkcjonalnej odciska piętno i rzutuje na integralne dziedziny życia pacjenta (wypoczynek, prace zawodową, zaspokajanie potrzeb fizjologicznych a także wzajemne kontakty w rodzinie). Pierwszym dającym się zauważyć symptomem zapalenia stawów jest ból, zwykle występujący w spoczynku a nasilający się podczas wykonywania ruchu, bądź nacisku. Doprowadza on do ograniczenia wykonywania ruchów, co wiąże się bezpośrednio z pogłębianiem niepełnosprawności, które z kolei skutkuje utrudnieniem w przejawianiu pełnej aktywności życiowej w kontekście społecznym [42].

Uczucie bólu towarzyszącego chorobie jest przyczyną niepokoju chorego, jego drażliwości, wyczerpania i ciągłej koncentracji na objawach. Dodatkowo systematycznie pogłębiające się inwalidztwo chorego, powoduje zmiany w psychice, które są reakcją na przewlekłą chorobę, połączoną ze intensywnym bólem i prowadzącą do rychłej zmiany wyglądu zewnętrznego, narastającego inwalidztwa, a także często do konieczności porzucenia ambicji i planów życiowych. U znacznej części chorych diagnozuje się reakcje nerwicowe neurasteniczne, czasami także depresyjne oraz zmiany osobowości. Powszechnie rozwija się także poczucie zupełnej zależności od otoczenia [57, 59].

Wpływ na jakość życia chorego na RZS mają nie tylko dolegliwości bólowe. Innymi czynnikami są: reakcja na terapię oraz występowanie działań niepożądanych po podanych produktach leczniczych, charakterystyka choroby, jej przewlekła postać, która ma niekorzystny wpływ na stan emocjonalny pacjenta, co w dalszej perspektywie ma pośredni wpływ na całokształt powodzenia zastosowanej terapii [46].

Statystyki pokazują, że co 4 osoba cierpiąca na RZS, z dużym prawdopodobieństwem potrzebuje zabiegu operacyjnego, w związku ze zniszczeniem jakiegoś dużego stawu, na przykład stawu kolanowego. Szacuje się, że po 5 latach trwania choroby, 50% osób staje się

niezdolnymi do wykonywania pracy. Po 10 latach liczba chorych niezdolnych do pracy wynosi 100% [43, 72].

Całkowite obciążenie finansowe ponoszone przez społeczeństwo z tytułu leczenia i opieki na osobami z RZS obejmuje koszty bezpośrednie, czyli hospitalizację, ambulatoryjną opiekę specjalistyczną, udział w programach lekowych a także koszty dodatkowych leków wykorzystywanych w terapii. Rozpatrując obciążenie finansowe w ujęciu całościowym przeważają koszty pośrednie, które ponoszone są z powodu: niezdolności chorych do pracy, zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji.

Panuje pogląd, że nakłady pieniężne związane z inwalidztwem oraz utratą pracy, są znacznie wyższe od kosztów bezpośrednich. Ocenia się, że całkowity koszt leczenia chorego na RZS w Polsce wynosi 3 720 euro rocznie i stanowi 28% średniej europejskiej. W Polsce 46% całkowitych kosztów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów stanowią koszty społeczne [46].

W związku z przebiegiem choroby RZS czasami dochodzi do uszkodzenia organów wewnętrznych, tj. serca, płuc, nerek oraz narządu wzroku. Podobnie częstość zakażeń u chorych na RZS jest większa niż u osób zdrowych (zakażenie gruźlicą jest 4 razy powszechniejsze a półpaścem 2 razy wyższe). Choroba ta wielokrotnie także umożliwia wystąpienie: powikłań sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów, choroby limfoproliferacyjnej oraz depresji.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania chorób współistniejących w przebiegu RZS.

**Tabela 5.**  
**Częstość występowania chorób współistniejących na początku i po 5 latach RZS**

Choroba współistniejąca	Początek RZS (%)	Po 5 latach trwania RZS (%)
Nadciśnienie tętnicze	27,3	42,4
Astma	13,0	15,4
Cukrzyca	8,0	11,3
Choroby tarczycy	10,4	12,8
Osteoporoza	1,4	5,1
Nowotwory	5,0	12,6

Zawał serca	4,5	8,8
Udar	3,9	9,0

Względem populacji ogólnej, umieralność chorych na RZS jest od 1,5 do 1,6 razy większa, czego przyczyną są schorzenia współistniejące. Istotne znaczenie ma także stopień aktywności choroby, który dla chorych z wysoką aktywnością (DAS 28>5,2) zwiększa prawdopodobieństwo zgonu o 2,5 raza w stosunku do chorych z mniejszą aktywnością choroby (DAS 28<3,2).

Tabela poniżej przedstawia związek pomiędzy wartością DAS 28 a ryzykiem wystąpienia zgonu [52].

**Tabela 6.**  
**Zależność ryzyka zgonu od DAS 28**

Wartość DAS 28	Ryzyko zgonu
<3,2	-
3,2-4,1	1,29
>4,1-5,1	1,42
>5,1	2,43

## 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne dane mówiące o rekomendowanym sposobie postępowania w terapii dorosłych chorych na RZS zaprezentowano w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2).

Traktują one o dostępnych opcjach terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych, w tym również tych, które stosowane są w praktyce klinicznej w Polsce.

### 3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych na RZS

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów przedstawiono ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej, czyli chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 16 dokumentów wydanych przez organizacje zagraniczne a także 1 dokument dotyczący zaleceń terapeutycznych w Polsce. Zestawienie zidentyfikowanych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>19</sup>	Rok wydania	Cel
NICE	2018 <sup>20</sup> [125] oraz 2010, 2011, 2012, 2016, 2016a, 2017, 2017a, 2017b [119, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 129]	Leczenie chorych na RZS

<sup>19</sup>BSR/BHPR, ang. *British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii; CRA, ang. *Canadian Rheumatology Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; GSR, ang. *German Society of Rheumatology* – Niemieckie Towarzystwo Reumatologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SFR, fr. *Société Française de Rhumatologie* – Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne

<sup>20</sup>w wytycznych wydanych przez NICE w 2018 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 8 dokumentów wydanych przez NICE w latach 2010-2017

Organizacja <sup>19</sup>	Rok wydania	Cel
EULAR	2016 [114]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs
ACR	2015 [81]	Leczenie chorych na RZS
GSR	2014 [117]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs
SFR	2014 [132]	Postępowanie u chorych na RZS
BSR/BHPR	2013 [110]	Terapia tocilizumabem (TOC) u chorych na RZS
CRA	2012 [113]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs

### Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Zalecenia polskie	2012 [116]	Postępowanie terapeutyczne w RZS

Zamieszczone polskie zalecenia terapeutyczne, zostały stworzone na podstawie wytycznych EULAR z 2010 roku, które uległy aktualizacji w 2016 roku. W związku z tym, należy pamiętać o ograniczonej aktualności polskich zaleceń. Zidentyfikowano uchwałę Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 8 lutego 2017 roku, w której wskazano, iż organizacja ta przystępuje do przygotowania nowych rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w określonych, powszechnie występujących chorobach reumatycznych. Podkreślono, że opracowywany dokument będzie uwzględniał m.in. najnowsze rekomendacje zawarte w wytycznych EULAR [68].

Terapia osób cierpiących na RZS ma charakter wielokierunkowy. Leczenie polega na skojarzeniu farmakoterapii, fizjoterapii, terapii zajęciowej, kinezyterapii, psychoterapii oraz edukacji osoby chorej a jego celem powinno być uzyskanie **remisji albo przynajmniej utrzymanie niskiej aktywności choroby**. Wytyczne kliniczne określają, że w okresie 3, a najpóźniej 6 miesięcy, cel ten powinien zostać osiągnięty.

Wytyczne EULAR wskazują, by zapoczątkować terapię z zastosowaniem csDMARDs niezwłocznie po zdiagnozowaniu choroby, gdyż u znacznego odsetka chorych możliwe jest osiągnięcie remisji lub co najmniej ograniczenie aktywności choroby do niskiej.

**Lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat (MTX, ang. *methotrexate*)**, który jest skuteczny w monoterapii oraz pozwala na wzmocnienie skuteczności działania bDMARDs, z przyjętym korzystnym profilem bezpieczeństwa, przy długoterminowym stosowaniu. Należy rozpatrzyć możliwość stosowania leflunomidu (LEF) albo sulfasalazyny (SSZ), jeżeli występują przeciwwskazania co do stosowania, nieskuteczność albo wczesna nietolerancja metotreksatu. Podczas indukcji albo zmiany csDMARDs, należy rozważyć krótkotrwałe skojarzenie tej terapii z glikokortykosteroidami (GKS) (sugeruje jak najszybsze zmniejszenie dawki GKS). Co istotne, najnowsze wytyczne NICE z 2018 r. jako terapię I wyboru wskazują zarówno MTX, LEF, jak i SSZ, bez wskazywania na konkretny lek do zastosowania w pierwszej kolejności oraz zalecają zwiększanie dawek leków, w celu osiągnięcia celów terapeutycznych.

**Jeżeli po zastosowaniu pierwszego csDMARDs, cel terapeutyczny nie został osiągnięty** u chorych bez czynników złego rokowania<sup>21</sup>, większość organizacji zaleca **podawanie innego albo dodanie do prowadzonej terapii następnego leku z tej samej grupy. W przypadku osób źle rokujących polecane jest włączenie do terapii leku z grupy bDMARDs** czy też terapia celowana syntetycznymi DMARDs (tsDMARDs, ang. *targeted synthetic DMARDs*), tj. barycetynybem lub też tofacytynibem.

**W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię MTX i/lub innymi csDMARDs (z lub bez GKS), zaleca się zainicjowanie leczenia biologicznego** lekami z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów, innymi bDMARDs o odmiennym mechanizmie działania albo tsDMARDs w skojarzeniu z MTX. Zalecanymi bDMARDs są: inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF)) oraz inhibitory IL-6 – tocilizumab (TOC), abatacept (ABA), rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*) i sarilumab. Rytuksymab jest wskazywany w wytycznych EULAR 2016, SFR 2014 i CRA 2012, jednakże niektóre wytyczne ograniczają jego stosowanie tylko w przypadku osób chorych, z przeciwwskazaniami do zastosowania innych bDMARDs (SFR 2014) albo u chorych, u których stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego (CRA 2012).

---

<sup>21</sup> Zgodnie z wytycznymi EULAR 2016 do czynników złego rokowania zalicza się m.in.: umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby (pomimo leczenia csDMARDs), wysokie stężenie markerów zapalnych, wysokie stężenie autoprzeciwciał RF i/lub ACPA, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków csDMARDs.

---

---

Stosowanie terapii bDMARDs zaleca się w skojarzeniu z MTX, natomiast leki: ADA, CTP, ETA, TOC i sarilumab można zastosować także w monoterapii (NICE 2016b, NICE 2017a, GSR 2014). Włączenie do csDMARDs terapii bDMARDs zaleca się przede wszystkim u osób chorych po niepowodzeniu przynajmniej 2 leków z grupy csDMARDs (GSR 2014, CRA 2012).

Wskazaniem do zmiany leku na inny z tej samej grupy lub na inny lek o odmiennym mechanizmie jest **nieskuteczność pierwszego leku z grupy bDMARDs/tsDMARDs**.

Wytyczne EULAR wskazują na brak dowodów naukowych, które pozwoliłyby na definitywne określenie warunków kontynuowania lub **zakończenia terapii u chorych**, u których potwierdzona została remisja choroby (wynik wskaźnika SDAI  $\leq 3,3$  pkt lub remisja według Boolean'a zdefiniowaną jako redukcja objawów choroby pozwalająca stwierdzić występowanie u chorego  $\leq 1$  tkliwego stawu,  $\leq 1$  obrzękniętego stawu, redukcję stężenia CRP  $\leq 1$  mg/dl oraz uzyskanie wyniku według ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego  $\leq 1$  pkt (w skali od 0-10 punktów) [5]) lub też jej kontynuowania. Zalecane jest, by zakończenie terapii rozpatrywać tylko w przypadku osiągnięcia utrwalonej remisji, czyli remisji utrzymującej się przez kilka miesięcy (zalecenia polskie z 2012 roku mówią o 12 miesiącach).

W tabeli zaprezentowanej poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu chorych na RZS.

---

**Tabela 7.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na RZS**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
<b>Chorzy po ustaleniu rozpoznania</b>		
NICE 2018	<b>MTX</b>	Monoterapia konwencjonalnymi DMARDs, w tym doustnym MTX zalecana jako terapia I wyboru (do zastosowania tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia trwałych objawów). Jeśli chory toleruje zwiększanie dawek, jest ono zalecane.
EULAR 2016		MTX zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A] Zaleca się szybkie osiągnięcie dawki 25-30 mg, utrzymane przez 8-12 tygodni, razem z suplementacją kwasu foliowego.
ACR 2015		Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii (z lub bez GKS) względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – umiarkowana/wysoka (terapia 2/3 lekami); Poziom rekomendacji – warunkowa] Chorzy z RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem tofacytynibu lub względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – wysoka/umiarkowana (tofacytynib / terapia skojarzona); Poziom rekomendacji – warunkowa]
GSR 2014		MTX w dawce 15 mg/tydzień zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1]
SFR 2014		MTX zalecany jako terapia I wyboru. Optymalną dawkę należy osiągnąć w czasie maksymalnie 4-8 tygodni. [Siła dowodów – A]
CRA 2012		MTX zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do chorego. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – A]. Lek należy podawać doustnie (p.o., łac. <i>per os</i> ), a dawkowanie należy stopniowo zwiększać w celu szybkiego osiągnięcia maksymalnej dawki 25 mg/tydzień. W przypadku przeciwwskazania do stosowania p.o., lek należy podać parenteralnie. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] MTX powinien stanowić lek podstawowy w przypadku terapii skojarzonej z innym csDMARDs, jeżeli nie występują przeciwwskazania do jego stosowania. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]
Zalecenia polskie 2012		MTX zalecany jako terapia I wyboru (p.o. w dawce 20-30 mg, dawkowanie początkowe: 10-15 mg/tydzień, z zalecaną suplementacją kwasu foliowego 5 mg/tydzień).
NICE 2018		<b>Inne leki z grupy csDMARDs</b>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
EULAR 2016	<b>(LEF, SSZ, sole złota)</b>	LEF lub SSZ zalecana w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub wczesnej nietolerancji MTX. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
GSR 2014		LEF lub SSZ stanowi odpowiednią alternatywę w przypadku braku możliwości zastosowania MTX. Brak dowodów na wyższość stosowania politerapii względem monoterapii w ramach I linii leczenia. [Siła dowodów – 1]
SFR 2012		LEF lub SSZ stanowi odpowiednią alternatywę w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub wczesnej nietolerancji MTX. [Siła dowodów – A]
Zalecenia polskie 2012		Zalecane csDMARDs w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX: LEF p.o. (100 mg/dobę przez 3 dni, następnie 20 mg/tydzień), SSZ p.o. (1 g, 2 razy/dobę, maksymalnie 3g/dobę), sole złota domięśniowo (lek Tauredon®, początkowo 10 mg/tydzień, następnie 25-50 mg/tydzień, do łącznej dawki 1 g). Stosowanie csDMARDs jest zalecane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu.
NICE 2018	<b>Terapia skojarzona csDMARDs</b>	Zastosowanie dodatkowych DMARDs, w tym doustnego MET, LEF, SSZ czy hydroksychlorochiny, w ramach leczenia skojarzonego (tzw. „ <i>step-up strategy</i> ”) jest zalecane, gdy cel leczenia (remisja lub niska aktywność choroby) nie został osiągnięty pomimo zwiększania dawek leków.
CRA 2012		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 inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych csDMARDs z wysoką aktywnością choroby i występowaniem czynników złego rokowania może stanowić opcję terapeutyczną u wybranych chorych w sytuacjach szczególnych. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]
NICE 2018	<b>Leki przeciwmalaryczne</b>	Hydroksychlorochina zalecana jest jako alternatywna do MTX, LEF, SSZ, terapia I wyboru w przypadku choroby o nasileniu łagodnym lub choroby palindromicznej.
Zalecenia polskie 2012		Leki przeciwmalaryczne: chlorochina p.o. (250 mg/dobę, przez 5 dni w tygodniu), hydroksychlorochina p.o. (200 mg/dobę) mogą mieć zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania csDMARDs oraz u chorych z niewielkim nasileniem choroby.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
NICE 2018	GKS	Należy rozważyć krótkotrwałe tzw. leczenie pomostowe (ang. <i>bridging treatment</i> ) z zastosowaniem GKS (doustnie, domięśniowo lub dostawowo) podczas rozpoczynania terapii nowym konwencjonalnym DMARD. Należy zalecić krótkotrwałe leczenie GKS w celu leczenia zaostrzeń u dorosłych chorych z niedawno rozpoznaną lub zdiagnozowaną chorobą w celu szybkiego zmniejszenia stanu zapalnego.
EULAR 2016		Krótkotrwałą terapię GKS można rozważyć u chorych w momencie rozpoczynania lub zmiany csDMARDs (lekarz dokonuje wyboru pod względem dawkowania oraz drogi podania GKS). Jednakże GKS należy odstawić tak szybko jak jest to możliwe z uwzględnieniem odpowiedniego schematu redukcji dawki. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
ACR 2015		Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby, pomimo stosowania csDMARDs. [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
GSR 2014		GKS (niskie do umiarkowanie wysokie dawki) zalecane są jako terapia dodana do indukcyjnej terapii csDMARDs. [Siła dowodów – 1]
SFR 2014		GKS mogą być dodatkowo zastosowane w ramach terapii pomostowej w czasie, gdy terapia DMARDs nie osiągnęła pełnego efektu. Powinny być stosowane w możliwie najmniejszych dawkach, nie dłużej niż przez 6 miesięcy [Siła dowodów – B]
CRA 2012		GKS zalecane do stosowania jako terapia dodana do DMARDs. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji A] GKS mogą stanowić opcję w leczeniu zaostrzeń choroby, w ramach terapii pomostowej w czasie, gdy terapia DMARDs nie osiągnęła pełnego efektu. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D] Zaleca się stosowanie możliwie najmniejszych dawek GKS przez jak najkrótszy czas. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]
Zalecenia polskie 2012		Do każdej stosowanej terapii można dołączyć stosowanie GKS. Skuteczność stwierdza się już przy niskich dawkach <10 mg/dobę. Alternatywnie można rozważyć wyższe dawki podawanie w krótkich odstępach czasu. Podczas terapii GKS należy rozważyć ich liczne działania niepożądane.
<b>Chorzy po niepowodzeniu csDMARDs</b>		
EULAR 2016	csDMARDs	Inne leki z grupy csDMARDs (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 skojarzona z innymi csDMARDs (z lub bez MTX) zalecana u chorych z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – niska] lub u chorych na RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej] [Poziom rekomendacji – silna]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
GSR 2014		Terapia skojarzona z innymi csDMARDs (LEF, SSZ+hydroksychlorochina) zalecana jest w przypadku nieskuteczności monoterapii lekiem pierwszego wyboru z tej grupy, u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – 2] Alternatywnie można rozważyć terapie solami złota, hydroksychlorochiną, cyklosporyną A lub azatiopryną lub też MTX+cyklosporyną, jednakże leki te nie są wymieniane jako głównie zalecane.
SFR 2014		Inne leki z grupy csDMARDs (zmiana leku – LEF/SSZ lub terapia dodana – MTX/SSZ/hydroksychlorochina) zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem I leku csDMARDs u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – D]
Zalecenia polskie 2012		U chorych, u których nie występują czynniki złego rokowania, powinno się zastosować kolejny csDMARDs lub rozpocząć leczenie skojarzone (z lub bez GKS). Zalecane csDMARDs: MTX, LEF, SSZ, sole złota (lek Tauredon®).
EULAR 2016	bDMARDs +csDMARDs	U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs. [Siła dowodów – 1a/1b; Poziom rekomendacji – A] Za terapie standardowo podawane chorym w praktyce klinicznej uznaje się bDMARDs. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D] Zalecane bDMARDs: inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, ETA, GOL, INF), ABA, TOC, RTX.
NICE 2018/ NICE 2017a/ NICE 2016		Sarilumab, ABA, ADA, ETA, INF, CTP, GOL lub TOC są zalecane jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z MTX, w leczeniu chorych z ciężkim nasileniem RZS (DAS 28 >5,1) i niepowodzeniem terapii skojarzonej leków csDMARDs oraz w ramach tzw. programu <i>patient access scheme</i> . Sarilumab, ADA, ETA, CTP i TOC 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. Nie zaleca się stosowania anakinry, za wyjątkiem badań klinicznych.
ACR 2015		bDMARDs – inhibitory TNF-alfa lub leki o innym mechanizmie działania (z lub bez MTX) – zalecane w przypadku niepowodzenia monoterapii csDMARDs [Siła dowodów – niska (chorzy z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania) lub umiarkowana do bardzo niskiej (chorzy z RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania); Poziom rekomendacji – silna]; Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): preferowana terapia inhibitorami TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytyribu w monoterapii (z lub bez MTX). [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
GSR 2014		Zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs, u chorych: ⊕ ze złym rokowaniem [Siła dowodów – 5];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs w monoterapii lub w skojarzeniu [Siła dowodów – 1].</li> </ul> <p>Rozpatrywane leki bDMARDs: ABA, ADA, CTP, ETA, GOL, INF, TOC. W przypadku przeciwwskazań do MTX, ADA, CTP oraz ETA można zastosować w monoterapii.</p> <p>Alternatywnie rozważyć można zastosowanie anakinry+MTX jednakże terapia ta nie jest wymieniana wśród głównych zaleceń.</p>
SFR 2014		<p>U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego csDMARDs z bDMARDs – inhibitory TNF-alfa, ABA, TOC lub RTX. [Siła dowodów – D]</p> <p>RTX zalecany jest jedynie w przypadku przeciwwskazań do innych bDMARDs.</p> <p>Zaleca się leczenie skojarzone bDMARDs z MTX. [Siła dowodów – A]</p>
BSR/BHPR 2013		<p>TOC w skojarzeniu z MTX jest zalecany do stosowania w przypadku nieskuteczności MTX (z niestwierdzoną nietolerancją MTX). [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B]</p> <p>TOC w monoterapii zalecany jest do stosowania w przypadku nietolerancji MTX. [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B]</p>
CRA 2012		<p>bDMARDs zalecane są u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nieskutecznie leczonych csDMARDs w monoterapii, z wysoką aktywnością choroby i występowaniem czynników złego rokowania – preferowane inhibitory TNF-alfa [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A];</li> <li>⊗ po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs (w tym MTX, o ile nie ma przeciwwskazań) stosowanych w monoterapii lub politerapii przez co najmniej 3 miesiące [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D].</li> </ul> <p>MTX 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 TNF-alfa, ABA lub TOC. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>RTX zalecany jest w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p>
Zalecenia polskie 2012		<p>Zaleca się bDMARDs w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: inhibitorami TNF-alfa: ADA podskórnie (s.c., łac. <i>subcutaneous</i>) (40 mg co drugi tydzień), CTP s.c. (400 mg 0. i 2. tyg., następnie co 4 tyg.), ETA s.c. (50 mg/tydzień), GOL s.c. (50 mg/miesiąc), INF dożylnie (i.v., łac. <i>intravenous</i>) (3 mg/kg/tydzień w 0., 2., 6. tyg., następnie co 8 tyg.; wyłącznie w skojarzeniu z MTX) u chorych ze złym rokowaniem.</p>
NICE 2017/ NICE 2017b	<b>tsDMARDs +csDMARDs</b>	<p>U chorych z ciężkim nasileniem choroby (DAS 28 &gt;5,1 pkt), niepowodzeniem terapii z zastosowaniem leków csDMARDs oraz w ramach tzw. programu <i>patient access scheme</i> rekomenduje się terapię BAR i tofacytynibem w skojarzeniu z MTX (w przypadku tofacytynibu – po niepowodzeniu terapii skojarzonej csDMARDs).</p> <p>BAR i tofacytynib mogą być stosowane w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej odpowiedzi wg kryteriów EULAR po 6 miesiącach leczenia.
EULAR 2016		U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego tsDMARDs z csDMARDs. Zalecane tsDMARDs: barycetynyb, tofacytynyb. [Siła dowodów – 1b; Poziom rekomendacji – A] Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że skuteczność BAR względem inhibitorów TNF-alfa może być wyższa.
ACR 2015		tsDMARDs – tofacytynyb (z lub bez MTX) – w przypadku niepowodzenia monoterapii csDMARDs [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – silna] – chorzy z RZS $\geq 6$ miesięcy od rozpoznania.
ACR 2015	GKS	Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby, pomimo stosowania bDMARDs. [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas w przypadku rzutów choroby. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
<b>Chorzy po niepowodzeniu bDMARDs/tsDMARDs</b>		
NICE 2017 NICE 2017b	tsDMARDs +csDMARDs	U chorych z ciężkim nasileniem choroby (DAS 28 >5,1 pkt), u których nie można zastosować RTX, rekomenduje się terapię BAR lub tofacytynybem w skojarzeniu z MTX w ramach tzw. programu <i>patient access scheme</i> . BAR i tofacytynyb mogą być stosowane 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	bDMARDs / tsDMARDs	W przypadku niepowodzenia bDMARDs/tsDMARDs zaleca się zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ alternatywnego bDMARDs: ADA, CTP, ETA, GOL, INF, ABA, TOC, RTX;</li> <li>⊗ alternatywnego tsDMARDs: tofacytynyb, barycetynyb.</li> </ul> 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)]
ACR 2015	csDMARDs + bDMARDs	Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa – zaleca się skojarzenie 1 lub 2 leków z grupy csDMARDs z bDMARDs (inhibitory TNF-alfa) względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa. [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w monoterapii – preferowany inny niż TNF-alfa bDMARDs (z lub bez MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 inny bDMARDs z grupy leków innych niż inhibitory TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytynibu (z lub bez MTX) [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa];</li> <li>⊗ preferowany tofacytynib (z lub bez MTX) względem dodawania kolejnych inhibitorów TNF-alfa, jeżeli bDMARDs o odmiennym działaniu niż inhibitory TNF-alfa nie mogą zostać zastosowane [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</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.</li> </ul> <p>[Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
GSR 2014	sDMARDs + bDMARDs	<p>W przypadku niepowodzenia 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zastosowanie alternatywnego inhibitora TNF-alfa lub innego leku bDMARDs: ABA, RTX lub TOC z MTX. [Siła dowodów – 2]</p> <p>Rozpatrywane leki bDMARDs: ABA, RTX, inhibitory TNF-alfa, TOC. W przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, ETA, CTP lub TOC można zastosować w monoterapii.</p>
GSR 2014	Inne leki DMARDs / immunoterapie	<p>W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do powszechnie zalecanych leków, należy rozważyć u chorych zastosowanie innych leków z grupy DMARDs lub terapii immunologicznych. [Siła dowodów – 5]</p>
SFR 2014	csDMARDs + bDMARDs	<p>W przypadku niepowodzenia bDMARDs zaleca się zastosowanie alternatywnego bDMARDs.</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 dodanie MTX do terapii. [Siła dowodów – II; Poziom rekomendacji – B]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa [Siła dowodów – I/II; Poziom rekomendacji – B];</li> <li>⊗ innego leku bDMARDs (ABA, TOC, RTX) [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>⊗ ABA lub TOC [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A];</li> <li>⊗ RTX – w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A].</li> </ul>
		<p>W przypadku nieskuteczności 2 leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się zmianę na bDMARDs o odmiennym mechanizmie działania: ABA, RTX lub TOC. [Siła dowodów – II/IV; Poziom rekomendacji – C]</p>
	<b>Inne leki DMARDs / leki eksperymentalne</b>	<p>W przypadku nieskuteczności ABA, TOC lub RTX rozważyć należy zmianę na inny lek z grupy bDMARDs lub na csDMARDs uprzednio niestosowane lub rozpoczęcie terapii eksperymentalnej. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]</p>
<b>Zalecenia polskie 2012</b>		<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: ADA, CTP, ETA, GOL, INF (wyłącznie w skojarzeniu z MTX);</li> <li>⊗ leku biologicznego o innym mechanizmie działania: ABA (10 mg/kg/tydzień, w 0., 2. tyg., następnie co 4 tyg.; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX lub innymi csDMARDs), RTX i.v. (2 wlewy 1000 mg co 14 dni; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX), TOC i.v. (8 mg/kg co 4 tyg.).</li> </ul>
<b>NICE 2010/ NICE 2011/ NICE 2012/ NICE 2016a/ NICE 2017a</b>	<b>bDMARDs + csDMARDs</b>	<p>RTX+MTX zalecany jest w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa u chorych z ciężką aktywnością choroby (terapia nie częściej niż co 6 miesięcy, kontynuowana tylko w przypadku poprawy w skali DAS 28 o co najmniej 1,2 pkt).</p> <p>Inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, INF, GOL lub ETA), ABA, sarilumab lub TOC w skojarzeniu z MTX zalecane są w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa u chorych z ciężką aktywnością choroby oraz u których niemożliwe jest zastosowanie RTX z uwagi na przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez RTX (dla sarilumabu, CTP, TOC i GOL – stosowane są one w ramach programu <i>patient access scheme</i>).</p> <p>ADA, CTP lub ETA są zaleca do stosowania w monoterapii w przypadku, gdy terapia RTX+MTX jest niemożliwa z uwagi na przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez MTX.</p> <p>Sarilumab może być stosowany w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		ABA, ADA, CTP, ETA, INF, sarilumab powinny być stosowane jedynie przy uzyskaniu odpowiedniej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii.
ACR 2015	GKS	Chorzy z RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie krótkoterminowej terapii GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby / rzutów choroby, pomimo stosowania csDMARDs czy bDMARDs. [Siła dowodów – umiarkowana do wysokiej / bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2018		Długoterminowe stosowanie GKS można rozważyć jedynie w przypadku rozważenia ryzyka z tym związanego i przy braku innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania (w tym bDMARDs oraz celowanych, syntetycznych DMARDs).
<b>Chorzy po uzyskaniu remisji / odpowiedzi na leczenie</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 2018		Stopniowa redukcja dawek leków lub zaprzestanie ich stosowania (tzw. „ <i>step-down strategy</i> ”), zalecane jest w przypadku uzyskania utrzymujących się celów terapeutycznych (remisja lub niska aktywność choroby) przez co najmniej 1 rok bez stosowania GKS. Należy niezwłocznie ponownie zastosować poprzedni schemat terapii DMARD, jeśli cel leczenia nie jest dłużej utrzymywany.
GSR 2014		Stopniowe odstawienie leków DMARDs zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – 5]
SFR 2014		Stopniowe odstawienie leków bDMARDs zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, po odstawieniu GKS (lub zmniejszeniu dawki do ≤5 mg/dobę). [Siła dowodów – B] Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków csDMARDs może być rozważane w przypadku chorych z utrwaloną remisją w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – C]



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
CRA 2012		Stopniowe zmniejszenie dawkowania bDMARDs oraz csDMARDs rozważyć można w przypadku uzyskania utrzymującej się remisji po przerwaniu stosowania GKS oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]
Zalecenia polskie 2012		Stopniowe odstawienie bDMARDs i/lub csDMARDs można rozważyć w przypadku chorych z utrwaloną remisją (utrzymująca się przez 12 miesięcy) po skutecznym odstawieniu GKS. W pierwszej kolejności zaleca się stopniowo odstawiać bDMARDs, natomiast odstawianie lub zmniejszenie dawkowania DMARDs można rozpocząć po uzyskaniu długotrwałej remisji.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

**Wytyczne EULAR 2016 [115]:**

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 – bezpośrednio dowody o sile I

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

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

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

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Leczenie chorych na RZS obejmuje zastosowanie: farmakoterapii, rehabilitacji ruchową oraz interwencje chirurgiczne w wybranych przypadkach [87].

Podstawę terapii stosowanej w leczeniu RZS stanowią leki modyfikujące przebieg choroby, mające na celu złagodzenie objawów zapalenia oraz opóźnienie występowania lub zapobieganie zmianom destrukcyjnym w stawach. Dobór podawanych choremu leków jest zależny od: aktywności oraz czasu trwania choroby, czynników rokowniczych a także przeciwwskazań, działań niepożądanych, dostępności leków i wymogów dotyczących monitorowania leczenia [99]. Jako pierwsze są stosowane **csDMARDs** (metotreksat, leflunomid, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna), ale w przypadku nieakceptowalnych działań niepożądanych lub niewystarczającej skuteczności włączone do terapii zostają **bDMARDs** (adalimumab, certolizumab pegol, infliksymab, golimumab, etanercept, abatacept, rytuksymab czy tocilizumab) [99].

Często jeszcze przed leczeniem csDMARDs podawane są **niesteroidowe leki przeciwzapalne** (NLPZ), jako leki stosowane wspomagająco, w celu doraźnego opanowania objawów zapalenia (zarówno podmiotowych, jak i przedmiotowych). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań lub nietolerancji względem tej grupy leków, stosowane są paracetamol i/lub słabe opioidy [104]. W Polsce ze środków publicznych finansowane są takie NLPZ jak diklofenak, ketoprofen, meloksykam, ibuprofen, naproksen czy nabumeton [99].

Podobnie, **glikokortykosteroidy** (w postaci tabletek, czyli prednizon, metyloprednizolon, triamcynolon, deksametazon a także zawiesiny lub roztworu do wstrzykiwania – betametazon, metyloprednizolon) mają zastosowanie wyłącznie w celu doraźnego opanowania objawów zapalnych zarówno podmiotowych, jak i przedmiotowych. Zastosowanie GKS uznaje się za uzasadnione, gdy choroba (lub zaostrzenie choroby) zajmuje tylko jeden staw lub kilka stawów oraz kiedy ciężkie dolegliwości utrzymują się, mimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub w przypadku, gdy leki te są przeciwwskazane. Najczęściej stosowanymi glikokortykosteroidami u chorych na RZS są metyloprednizolon i prednizon [99].

Dodatkowo, w przypadku ostrego bólu o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym zastosowanie najczęściej mają **analgetyki** nieopiodowe (paracetamol, kortykosteroidy, NLPZ). Jeżeli nie

została uzyskana pełna kontrola nad bólem, wystąpiła nietolerancja, przeciwwskazania do zastosowania NLPZ albo też w leczeniu bólu o ciężkim nasileniu zastosowanie znajdują leki opioidowe, oraz analgezja multimodalna - paracetamol albo NLPZ z opioidami lub techniki znieczulenia miejscowego, które dobierane są w zależności od indywidualnych wskazań [100].

Aktualnie leczenie chorych na RZS w Polsce, po niepowodzeniu terapii csDMARDs dokonuje 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*. Leki finansowane w ramach wspomnianego powyżej programu lekowego B.33 to: inhibitory TNF-alfa (ADA, ETA, CTP, GOL i INF), TOC, RTX (finansowany jest dopiero po niepowodzeniu lub nietolerancji w stosowaniu przynajmniej jednego z wyżej wymienionych leków biologicznych). Wskazane leki powinny być stosowane w skojarzeniu z MTX (p.o. lub s.c.). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX, należy rozważyć podanie ADA, ETA, CTP albo TOC w skojarzeniu z sulfasalazyną (SSZ) lub leflunomidem (LEF).

Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:

- ⊕ **niepowodzenie terapii co najmniej 2 lekami** modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi, czyli: MTX, LEF, SSZ a także leki antymalaryczne, z których każdy stosowany był przez przynajmniej okres 4 miesięcy w monoterapii lub też terapii skojarzonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem p.o lub s.c.);
- ⊕ **wysoka aktywność choroby** – definiowana jako wynik w skali DAS 28 >5,1 albo w skali DAS >3,7 albo w skali SDAI >26.

Chorzy z umiarkowaną aktywnością RZS (DAS 28 >3,2) mają możliwość uczestniczenia w Programie tylko w przypadku, gdy odnotowano u nich nawrót aktywnej choroby po zakończeniu podawania substancji czynnej leku biologicznego. Na podstawie zapisów Programu chory zostaje włączony do **ponownego leczenia** substancją czynną, której zastosowanie wywołało u niego przynajmniej niską aktywność choroby.

Reasumując, aktualnie w Polsce leki finansowane w ramach *Programu lekowego Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, w tym także produkt leczniczy RoActemra® (tocilizumab) mogą zostać włączone do leczenia dorosłych chorych na reumatoidalne

---

zapalenie stawów (który wcześniej nie byli leczeni terapią biologiczną) tylko w przypadku wysokiej aktywności choroby, która udokumentowana została podczas dwóch badań lekarskich przeprowadzonych w odstępie od 1 do 3 miesięcy.

Oznacza to, że chorzy na RZS o umiarkowanej aktywności choroby, u których wystąpiło niepowodzenie terapii przynajmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym także po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), nie mogą zostać zakwalifikowani do otrzymania refundowanej terapii inhibitorami TOC, TNF-alfa, czy RTX. Przypuszczalnie kontynuują oni stosowanie csDMARDs (stosuje się wtedy inny csDMARD w monoterapii lub dołącza do terapii kolejny lek z tej samej grupy). Podejście to zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT we wniosku refundacyjnym dla adalimumabu w 2018 roku zakończonym pozytywną rekomendacją finansową (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2018 [106]). Prawdopodobnie wspomagająco stosowane są u tych chorych glikokortykosteroidy w celu utrzymania kontroli choroby [119].

## 4. Interwencja – tocilizumab

### 4.1. Charakterystyka interwencji

Opis interwencji został wykonany na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) RoActemra®* [23].

Produkt leczniczy RoActemra® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 16 stycznia 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH. RoActemra® dostępna jest w postaci koncentratu o stężeniu tocilizumabu 20 mg/ml do sporządzania roztworu do infuzji oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce zawierającego 162 mg tocilizumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

---

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra®**

<b>Kod ATC</b>	L04AC07; Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
<b>Działanie leku</b>	TOC jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy RoActemra®, w skojarzeniu z metotreksatem zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czynne, postępujące reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, u dorosłych chorych nieleczonych dotychczas za pomocą MTX;</li> <li>⊗ czynne reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF);</li> <li>⊗ wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w MIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u chorych w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.</li> </ul> <p>Produkt RoActemra® może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>Wykazano, że produkt RoActemra® zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra® jest zarejestrowany również we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czynne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u chorych w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt RoActemra® może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u chorych, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</li> <li>⊗ leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic u dorosłych chorych;</li> <li>⊗ leczenie ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	Dawkowanie tocilizumabu uwzględniono jedynie dla populacji docelowej. <u>RZS: podanie podskórne</u>

	<p>Zalecana dawka wynosi 162 mg, 1 raz w tygodniu.</p> <p>Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra®, jeśli ich lekarz uzna to za właściwe. Cała zawartość (0,9 ml) ampułko-strzykawki musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona. Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.</p> <p>Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych wymagają dostosowania dawki leku.</p> <p><u>RZS podanie dożylnie</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, 1 raz na cztery tygodnie.</p> <p>Dla chorych z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.</p> <p>Po rozcieńczeniu produkt RoActemra® należy podawać chorym na RZS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.</p> <p>Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych wymagają dostosowania dawki leku.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Wnioskowane wskazanie dotyczy włączenia do proponowanego zmienionego Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>W przypadku podania podskórnego pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Chory może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra® tylko, gdy lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a w razie konieczności chory wyrazi zgodę na obserwację medyczną i zostanie przeszkolony w zakresie właściwej techniki wykonania wstrzyknięcia.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni produktem RoActemra® powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p> <p>Chorzy, którzy zmieniają leczenie z tocilizumabu w postaci dożylniej na formę podskórną powinni podać pierwszą dawkę podskórną w terminie planowanej kolejnej dawki dożylniej, pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>Leku RoActemra® nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p>Nie wiadomo, czy tocilizumab przenika do mleka kobiecego. Nie badano przenikania produktu RoActemra® do mleka u zwierząt. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią, bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania leku RoActemra® należy podejmować, mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści leczenia produktem RoActemra® dla chorej.</p> <p>Produkt RoActemra® ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn, jednakże lek może powodować zawroty głowy.</p> <p>Należy pouczyć chorych, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra® wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).</p>

	<p>Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® u wszystkich chorych uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.</p> <p>Należy poinstruować chorego lub rodzica/opiekuna o konieczności poinformowania lekarza przed podaniem kolejnej dawki podskórnej, jeśli u chorego wystąpią objawy reakcji alergicznej. Jeśli u chorego wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej.</p> <p>U chorych na RZS aktywność AIAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni.</p> <p>U chorych na uMIZS, wMIZS i RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra®.</p> <p>W dalszym postępowaniu z chorymi należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi leczenia hiperlipidemii.</p> <p>Rozpoczynając lub kończąc leczenie tocilizumabem należy monitorować chorych przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP4503 A4, 1A2 lub 2C9 (np. metyloprednizolon, deksametazon, (z możliwością wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, warfaryna, fenpropakumon, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny), gdyż może być konieczne zwiększenie dawek poszczególnych leków w celu utrzymania właściwego działania leczniczego. Ze względu na długi okres półtrwania (<math>t_{1/2}</math>), wpływ tocilizumabu na aktywność enzymów CYP450 może utrzymywać się kilka tygodni po zaprzestaniu podawania leku.</p> <p>Do najczęstszych działań niepożądanych należą: zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-J06.9), hipercholesterolemia (E78.0) i reakcja w miejscu wstrzyknięcia (T80).</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach proponowanego zmienionego Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) (załącznik B33).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL RoActemra®* [14]

## 4.2. Umiejscowienie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym

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



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

Należy także zauważyć, że w publikacji *Deighton 2010* [22] wskazano, że w 2009 roku wytyczne BSR/BHPR zostały zaktualizowane i zarekomendowano w nich zastosowanie terapii lekami biologicznymi u dorosłych chorych na RZS poddanych leczeniu co najmniej 2 lekami z grupy DMARDs (w tym metotreksatem), u których wskaźnik DAS 28 wynosi >3,2 i u których występują co najmniej 3 obrzęknięte lub tkliwe stawy. W publikacji wskazano, iż w opinii Grupy Roboczej ds. wytycznych BSR to właśnie obecność 3 obrzękniętych lub tkliwych stawów powinna być kryterium do rozpoczęcia terapii biologicznej a nie wskaźnik DAS 28, a na zasadność obniżenia kryterium wskaźnika DAS 28 wskazują m.in. wyniki badań obserwacyjnych, według których u chorych z umiarkowaną postacią RZS występuje progresja radiologiczna, obniżona sprawność funkcjonalna czy utrata produktywności na poziomie zbliżonym do chorych z większą aktywnością choroby. W publikacji wskazano także, że analiza baz danych wskazuje, że im niższy wynik w skali DAS 28 w chwili rozpoczęcia terapii tym prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji choroby jest większe. Ponadto dane z rejestru BSR wskazują na porównywalną skuteczność leczenia biologicznego u chorych z umiarkowaną i wysoką aktywnością RZS.

### **4.3. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RZS**

#### **4.3.1. Rekomendacje zagraniczne**

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab)<sup>22</sup> w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów,

---

<sup>22</sup> nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Łącznie odzyskano 9 rekomendacji finansowych dotyczących tocilizumabu (zarówno dla postaci i.v., jak i s.c.) w terapii dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy, w poniższym zestawieniu nie uwzględniono rekomendacji dotyczących chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem oraz dokumentów, które odnosiły się bezpośrednio do stosowania TOC w monoterapii.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Tocilizumab	NICE	2016 [120]
		2012 [128]
	CADTH	2015 [111]
		2010 [112]
	HAS	2009 [118]
	SMC	2014 [133]
		2010 [134]
	PBAC	2016 [130]
		2009 [131]

Zidentyfikowane rekomendacje dotyczą leczenia chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz ciężkim. Nie wydano rekomendacji dla TOC w odniesieniu wyłącznie do umiarkowanej aktywności choroby.

---

Wszystkie wskazane rekomendacje są pozytywne bądź pozytywne warunkowe oraz odnoszą się do obydwu postaci analizowanej interwencji.

Tylko 2 spośród odnalezionych rekomendacji odnoszą się wyłącznie do TOC stosowanego w populacji chorych na RZS o nasileniu ciężkim (NICE 2016 oraz PBAC 2016). W dokumentach tych wskazuje się na stosowanie TOC s.c. w skojarzeniu z MTX i podkreśla się, że jego finansowanie będzie się odbywało na zasadach analogicznych do TOC i.v. W rekomendacji NICE 2016 zaleca się, aby rozpocząć terapię od najtańszego leku i kontynuować terapię tylko w przypadku, kiedy została osiągnięta umiarkowana aktywność choroby.

Pozostałych 7 dokumentów odnosi się do rekomendacji wydanych dla finansowania ze środków publicznych TOC w skojarzeniu z MTX u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zasadniczo w większości rekomendacji wskazuje się na objęcie finansowaniem tocilizumabu u chorych na RZS, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym lekiem z grupy DMARDs i/lub lekiem z grupy anty-TNF. Co istotne, w rekomendacji PBAC 2016 wskazuje się, że refundacja TOC s.c. powinna odbywać się w sposób analogiczny do zasad ustanowionych dla innych leków podawanych podskórnie.

Opis poszczególnych rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu chorych na RZS**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Tocilizumab	NICE 2016	Pozytywna, warunkowa	Dorośli chorzy na RZS o ciężkim nasileniu choroby - rekomendacja dotyczy terapii ADA, ETA, INF, CZP, GOL, ABA oraz TOC	<p>ADA, ETA, INF, CZP, GOL, ABA oraz TOC (każdy w skojarzeniu z MTX) są rekomendowane jako opcja terapeutyczna w leczeniu RZS, w przypadku, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkiej aktywności choroby definiowanej wskaźnikiem DAS 28 &gt; 5,1 oraz kiedy chory nie odpowiada na intensywną terapię z zastosowaniem intensywnej terapii skojarzonej złożonej z DMARDs;</li> <li>⊗ Wnioskodawcy dostarczą CZP, GOL, ABA oraz TOC po cenie uzgodnionej w ramach schematu dostępu chorych do leczenia</li> </ul> <p>W przypadku spełnienia powyższych kryteriów, ADA, ETA, CZP oraz TOC mogą być zastosowane w monoterapii u chorych, którzy ze względu na przeciwwskazania, lub nietolerancję nie mogą przyjmować MTX.</p> <p>Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku, kiedy osiągnięto umiarkowaną aktywność choroby wg kryteriów EULAR 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.</p> <p>W przypadku braku utrzymania umiarkowanej aktywności choroby należy przerwać leczenie.</p> <p>Należy rozpocząć leczenie najtańszym lekiem (uwzględniając koszty administracyjne, dawkowanie, cenę produktu na dawkę).</p>
	NICE 2012	Pozytywna, warunkowa	Dorośli chorzy na RZS	<p>Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja dla leczenia RZS u dorosłych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub na inhibitor TNF-alfa oraz chory nie może podjąć leczenia RTX ze względu na przeciwwskazania lub</li> </ul>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>wystąpienie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia RTX;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa oraz RTX;</li> <li>⊗ pod warunkiem dostarczenia TOC przez wnioskodawcę po obniżonej cenie.</li> </ul> <p>Komitet wskazał na brak wystarczających dowodów na skuteczność tocilizumabu w monoterapii w ramach licencjonowanych wskazań.</p> <p>We wniosku nie przedstawiono wiarygodnych dowodów potwierdzających przewagę tocilizumabu nad etanerceptem lub rytuksymabem.</p> <p>Analiza wyników badania <i>RADIATE</i> wykazała, że tocilizumab prawdopodobnie przyniesie korzyści osobom, u których odpowiedź na leczenie RXT jest niewystarczająca.</p>
	CADTH 2015	Pozytywna, warunkowa	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Komitet rekomenduje objęcie refundacją TOC s.c. w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym DMARDs, lekiem z grupy anty-TNF lub obydwoma, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ włączenia na listę w sposób analogiczny do TOC i.v.;</li> <li>⊗ koszty leczenia TOC s.c. nie przekroczą całkowitego kosztu leczenia z zastosowaniem TOC i.v.</li> </ul>
	CADTH 2010	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Komitet rekomenduje objęcie TOC i.v. refundacją w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na terapię DMARDs i anty-TNF alfa.</p>
	HAS 2009	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Komitet ds. Przejrzystości rekomenduje objęcie TOC i.v. refundacją u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>TOC i.v. w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u osób dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, lub u których stwierdzono nietolerancję w stosunku do wcześniejszej terapii jednym lub większą liczbą DMARDs lub anti-TNF.</p>
	SMC 2014	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>TOC s.c. w skojarzeniu z MTX w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego RZS u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy wykazywali nietolerancję w stosunku do wcześniejszego leczenia co najmniej jednym DMARDs lub anti-TNF.</p> <p>U tych pacjentów tocilizumab może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.</p> <p>Rekomendacja uwzględnia korzyść związaną z opłacalnością zastosowania TOC w postaci s.c. wynikającą z umowy z podmiotem odpowiedzialnym.</p>
	SMC 2010	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>TOC s.c. w skojarzeniu z MTX w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego RZS u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy wykazywali nietolerancję w stosunku do wcześniejszego leczenia co najmniej jednym DMARDs lub anti-TNF.</p> <p>U tych pacjentów tocilizumab może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.</p> <p>Ograniczenie: podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy ekonomicznej dotyczącej TOC stosowanego w monoterapii.</p> <p>TOC należy stosować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi terapii lekami biologicznymi u dorosłych opracowanymi przez BSR</p>
	PBAC 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu ciężkim	<p>Komitet rekomenduje objęcie refundacją TOC s.c. w skojarzeniu z MTX w leczeniu chorych na RZS o nasileniu</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				ciężkim na zasadach analogicznych do innych leków biologicznych podawanych podskórnie, finansowanych ze środków publicznych Zaleca się zamienne stosowanie TOC s.c. z innymi lekami biologicznymi, finansowanymi ze środków publicznych
	PBAC 2009	Pozytywna	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu ciężkim	Komitet rekomenduje objęcie refundacją TOC i.v. w skojarzeniu z MTX w leczeniu chorych na RZS o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym lekiem anty-TNF (na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z abataceptem).

### 4.3.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>23</sup> wydanych przez AOTM/AOTMiT<sup>24</sup> dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RZS. Łącznie odnaleziono 27 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTM/AOTMiT	Rok wydania
Program lekowy leczenia RZS	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 12/2009	2009a [85]
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 25/2009	2009b [89]
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 15/2010	2010a [105]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 6/2017	2017 [103]
<b>Leki biologiczne</b>		
bDMARDs (ADA, INF, GOL, CTP, ETA, RTX, TCZ)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 142/2015	2015 [102]
ABA	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 8/2010	2010b [92]
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 82/2014	2014a [93]
CTP	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 61/2012	2012a [90]
GOL	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 91/2013	2013a [95]
RTX	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011	2011a [91]
TCZ	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 9/2010	2010c [94]
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 93/2011	2011b [97]
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2011	2011c [96]
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 99/2012	2012b, 2012c, 2012d [98, 83, 84]
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 100/2012	
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 101/2012	
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 236/2014	2014b [88]
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 35/2017	2017 [107]	
ADA	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2018	2018 [106]
BAR	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2018	2018 [108]
TOF	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 58/2018	2018 [109]

<sup>23</sup> W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>24</sup> 1 stycznia 2015 uległa zmianie nazwa i zakres zadań Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Od tego dnia obowiązuje nowa nazwa Agencji, tj. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)



Lek	Typ dokumentu, organ AOTM/AOTMiT	Rok wydania
<b>Pozostałe leki</b>		
Celekoksyb	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2015	2015 [104]
Kwas foliowy	Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012	2012 [82]
Leflunomid	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 17/2010	2010d [86]
Lornoksykam	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/26/2010	2010 [100]
Prednizon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/2012	2012 [99]
Siarczan hydroksychlorochiny	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 18/2013	2013b [87]

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

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

W 2018 roku produkt leczniczy Humira® uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji w odniesieniu do rozszerzenia populacji w ramach istniejącego Programu lekowego dotyczącego leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym o populację u umiarkowanej aktywności choroby. W rekomendacji tej wskazano jednak na fakt, iż poszerzenie populacji docelowej dla adalimumabu oraz możliwe analogiczne jej poszerzenie dla pozostałych leków biologicznych może być związane ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika, dlatego też rekomendacja zawiera zapis o zasadności pogłębienia zaproponowanego RSS oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka.

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, ówczesny Prezes AOTM wydał

---

rekomendację pozytywną uwzględniając utworzenie wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Obecnie lek ten nie jest finansowany w Polsce w leczeniu chorych z RZS.

Z kolei tofacytynib otrzymał rekomendację pozytywną, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów związanych z terapią certolizumabem, gdyż dostępne dane nie odnoszą się bezpośrednio do populacji docelowej uwzględnionej we wniosku. Brak jest również danych dotyczących skuteczności klinicznej interwencji w dłuższych okresach obserwacji.

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

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

Dodatkowo zidentyfikowano pozytywną Opinię Prezesa AOTMiT nr 214/2016 z dnia 28 listopada 2016 r. [101] dotyczącą projektu Programu Profilaktyki Pierwotnej i Wczesnego

---

---

Wykrywania Reumatoidalnego Zapalenia Stawów. W Opinii wskazano, iż zakres przedmiotowego programu polityki zdrowotnej obejmuje przeprowadzenie szkoleń personelu medycznego, edukację zdrowotną pacjentów oraz wczesną diagnostykę reumatoidalnego zapalenia stawów. Głównym celem programu jest zmniejszenie opóźnień diagnostycznych i poprawa wczesnej wykrywalności RZS w celu zapewnienia utrzymania lub powrotu do aktywności zawodowej chorych na RZS spośród grupy docelowej programu.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTM/AOTMiT w leczeniu RZS**

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

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

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.	<ul style="list-style-type: none"> <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><b>Uzasadnienie:</b> „Powyższe opinie wydano na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych EULAR z 2013 roku i ACR z 2012 roku oraz dostępnych dowodów naukowych.”</p>
Abatacept	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2010b	Negatywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję innych leków DMARDs, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF-alfa, w skojarzeniu z MTX.	<p><b>Rekomendacja:</b> „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><b>Uzasadnienie:</b> „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>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<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 AOTMiT 2014a	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><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Orencia® (abatacept), w ramach programu lekowego: <i>Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i> Prezes uznaje za wskazane dodanie abataceptu, do obecnie funkcjonującego programu: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i> Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie, w ramach wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Nie ma uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „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>
Certolizumab pegol	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2012a	Pozytywna	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego</i></p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „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>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<i>zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją CTP w ramach wnioskowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol.</i> <b>Uzasadnienie:</b> „Odnaleziono dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż CTP posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne.”
Golimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX, w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<b>Rekomendacja:</b> „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> 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, w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX.</i> ” <b>Uzasadnienie:</b> „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.”

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				GOL nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa."
Rytuksymab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w II lub III linii leczenia, w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p><b>Rekomendacja:</b> „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><b>Uzasadnienie:</b> „Zgodnie z wynikami opublikowanych doniesień naukowych efektywność kliniczna RTX w przedmiotowym wskazaniu jest porównywalna do efektywności klinicznej pozostałych leków stosowanych, zgodnie z wytycznymi, w tym wskazaniu. Znajduje on zastosowanie w II lub III linii leczenia. Prezes Agencji uważa za wskazane obniżenie ceny RTX.”</p>
Tocilizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2010c	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję innych leków DMARDs, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF-alfa, w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX.	<p><b>Rekomendacja:</b> „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><b>Uzasadnienie:</b> „Jakość badań klinicznych przedstawionych do oceny przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej przez podmiot odpowiedzialny uzasadnia ich wiarygodność. W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównania bezpośrednie, których wyniki wskazały, że w zakresie większości punktów końcowych TCZ okazał się skuteczniejszy. Prezes Agencji uważa za wskazane 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</p>

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacje Prezesa AOTMiT 2012b, 2012c, 2012d	Pozytywna	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>stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, realizowanego w dotychczasowym kształcie.</p> <p>Usunięcie przedmiotowego świadczenia związane jest z przygotowaniem dla Ministra Zdrowia Rekomendacji nr 93/20112 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym brzmieniu.”</p> <p><b>Rekomendacja:</b> „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><b>Uzasadnienie:</b> „W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że TCZ w skojarzeniu z MTX jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii RTX w skojarzeniu z MTX w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS 28 po 6 miesiącach. Wg m.in. wytycznych EULAR terapia TCZ powinna być rozważana dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Lek powinien być wydawany bezpłatnie i finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014b	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p><b>Rekomendacja:</b> „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><b>Uzasadnienie:</b> „TCZ jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej, jako leczenie w przypadku nieskuteczności MTX i/lub innymi lekami z grupy csDMARDs. TCZ podawany dożylnie jest obecnie finansowany w Polsce w ocenianym wskazaniu. Na podstawie badania klinicznego stwierdzono, iż TCZ s.c. w porównaniu z TCZ i.v. wykazuje niemniejszą skuteczność. Porównano również profile bezpieczeństwa obu postaci TCZ.”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p><b>Rekomendacja:</b> „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><b>Uzasadnienie:</b> „Profil bezpieczeństwa oraz korzyści kliniczne ze stosowania leku w postaci podskórnej są porównywalne jak w przypadku dożylnego stosowania wnioskowanego produktu.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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.”</p>
<p>Adalimumab</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i taryfikacji, 2018</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Rozszerzenie populacji w ramach istniejącego programu lekowego: <i>”Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.”</i> o chorych na RZS o umiarkowanym nasileniu RZS</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaziki, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki), 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem we wskazaniu: w ramach programu lekowego: <i>”Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”</i>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Oceniana technologia należy do tzw. inhibitorów TNF-α (czynnik martwicy nowotworów, ang. <i>tumor necrosis factor</i>). Ww. grupa leków jest wymieniana w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów jako opcja terapeutyczna, która jest zalecana lub dopuszcza się możliwość jej stosowania w leczeniu schorzeń obejmujących (...) reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) z umiarkowaną aktywnością choroby. Inhibitory TNF-α są wskazane do stosowania przy utrzymującej się wysokiej aktywności choroby, najczęściej po niepowodzeniu lub przeciwwskazaniach do terapii klasycznymi systemowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.”</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji ze względu na poszerzenie populacji docelowej dla adalimumabu, a także możliwe poszerzenie tej populacji dla innych leków biologicznych oraz wynikające z tego wysokie obciążenie budżetu płatnika, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS i wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (np. w formie maksymalnego progu wydatków płatnika publicznego).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Barycetynib	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i taryfikacji, 2018	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant® (barycetynib), 4 mg, 35 tabl., EAN: 3837000170825, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne”. Przeprowadzona analiza pozwoliła wykazać istotnie statystycznie różnice w efektywności klinicznej BRA vs ADA, na korzyść wnioskowanej technologii. Wskazano także opłacalność kosztową.</p>
Tofacitinib	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i taryfikacji, 2018	Pozytywna, warunkowa	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”</i> .	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz® (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” <u>pod warunkiem</u> obniżenia kosztów stosowania tofacetynybu do kosztów leczenia certolizumabem.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.” Wyniki analizy skuteczności wskazują, na większą efektywność TOF w porównaniu z csDMARDS w leczeniu RZS od postaci umiarkowanej do ciężkiej u chorych nieodpowiadających na leczeniu csDMARDS lub lekami biologicznymi, oraz wskazują, że jest nie gorszy w porównaniu do ADA u populacji niereagującej na leczenie csDMARDS. Z kolei tofacetynib otrzymał rekomendację pozytywną, pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania do kosztów leczenia</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				certolizumabem, gdyż dostępne dane nie odnoszą się bezpośrednio do populacji docelowej uwzględnionej we wniosku. Brak również danych dotyczących skuteczności klinicznej interwencji w dłuższych przedziałach czasowych.
<b>Pozostałe leki</b>				
Celekoksyb	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015	Negatywna	RZS	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Aclexa, Celecoxibum, we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; z kategorią dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%, w ramach istniejącej grupy limitowej.”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe, wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz ich ograniczenia, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych celekoksybu we wnioskowanych wskazaniach.”</p>
Kwas foliowy	Opinia Rady Przejrzystości 2012	Pozytywna	Schorzenia reumatologiczne	<p><b>Rekomendacja:</b> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie kwasu foliowego u chorych przyjmujących metotreksat w schorzeniach reumatologicznych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Zgodnie z rekomendacjami EULAR suplementacja kwasem foliowym przy leczeniu metotreksatem jest skuteczna w zapobieganiu działaniom niepożądanym ze strony układu pokarmowego i błon śluzowych. Znaczna część polskich wytycznych i prac przeglądowych zawiera informacje dotyczące suplementacji kwasem foliowym u pacjentów leczonych metotreksatem.”</p>



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

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

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

---

## 5. Komparatory

### 5.1. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [58] 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) [78] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych, rekomendacji AOTM/AOTMiT i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 4.3.2) można stwierdzić, iż podstawowe znaczenie w leczeniu RZS mają:

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

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

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

---

**Tabela 11.**  
**Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu RZS**

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<b>csDMARDs</b>		
<p style="text-align: center;"><b>Metotreksat</b> (np. Metotab®, Methotrexat-Ebewe®, Trexan®, Metex®, Namaxir®, Methofill®)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie pozarejestracyjne:</b> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. (załącznik D)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <u>Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych.</u> Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ okazało się nieskuteczne.</p> <p>Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszcycowe zapalenie stawów).</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu</p>	
	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.41).</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	
<p style="text-align: center;"><b>Leflunomid</b> (np. Leflunomide medac®, Leflunomide Bluefish®, Arava®)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> <u>Aktywna postać RZS.</u></p> <p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie pozarejestracyjne:</b> młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p style="text-align: center;"><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Aktywna postać artropatii łuszcycowej u dorosłych chorych.</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
Sulfasalazyna (Salazopyrin EN®, Sulfasalazin Krka®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30% oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. (załącznik D)</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <u>Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ.</u> Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna).</p>
Chlorochina (Arechin®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestracyjne:</b> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfiria skórna późna.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30% oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. (załącznik D)</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <u>Reumatoidalne zapalenie stawów.</u> Zimnica (zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malarii) wywoływanej przez <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium malariae</i>, <i>Plasmodium ovale</i> oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy <i>Plasmodium falciparum</i>). 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). Różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa, przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy.</p>
Hydroksychlorochina (Plaquenil®)	<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 (np. Taurodon®)	<p>Niefinansowane ze środków publicznych w Polsce. Koniec dopuszczenia do obrotu.</p>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<p>Cyklosporyna (np. Cycloaid®, Equoral®, Sandimmun Neoral®)</p>	<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 wChPL; zespół Alportaz białkomocnemu dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwionokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <u>m.in. leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów</u> u dorosłych, u których konwencjonalne metody leczenia obejmujące przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby np. niskie dawki metotreksatu okazały się niewystarczające.</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.10).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	
<p>Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®, Imuran®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne:</b> Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18. roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18. roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18. roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL, z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <u>m.in. leczenie ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów</u></p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe  <b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu</p>	
<b>bDMARDs</b>		
Abatacept (Orencia®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	
Adalimumab <sup>25</sup> (Inhibitor TNF alfa) (Amgevita®, Hyrimoz®, Imraldi®, Humira®)	<p><b>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33:</b> Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p>W ramach programu lekowego bDMARDs należy stosować w skojarzeniu z MTX.            W przypadku przeciwwskazań, ADA, CTP, ETA i TOC można zastosować w skojarzeniu z SSZ lub LEF.</p>
Certolizumab pegol (Inhibitor TNF alfa) (Cimzia®)		
Etanercept (Inhibitor TNF alfa) (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®)		
Tocilizumab (RoActemra®)		
Golimumab (Inhibitor TNF alfa) (Simponi®)		<p>W ramach programu lekowego bDMARDs należy stosować w skojarzeniu z MTX.</p>

<sup>25</sup> Adalimumab w 2018 roku otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie rozszerzenia populacji docelowej kwalifikującej się do Programu o chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby



Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<b>Inflixymab</b> (Inhibitor TNF alfa) (Remicade®, Remsima®, Flixabi®, Inflectra®, Zessly®)		
<b>Rytuksymab</b> (MabThera®)		
<b>Sarilumab</b> (Kevzara®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	
<b>tsDMARDs</b>		
<b>Tofacytynib</b> (Xeljanz®) <sup>26</sup>	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	
<b>Barycytynib</b> (Olumiant®) <sup>27</sup>	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.* oraz strony internetowej <http://pharmindex.pl/index.php> [9, 51]

<sup>26</sup> Tofacytynib uzyskał pozytywną (warunkową) rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie objęcia refundacją w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania tofacytynibu do kosztów leczenia certolizumabem

<sup>27</sup> Barycytynib uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”

---

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

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

Jak wynika z analizy obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.*, we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów finansowane są następujące leki z grup:

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

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

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

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

---

---

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

W 2018 roku Prezes AOTMiT wydał 3 rekomendacje dotyczące terapii finansowanych w ramach wyżej wymienionego Programu.

Adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w odniesieniu do rozszerzenia populacji w ramach istniejącego Programu lekowego dotyczącego leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym o populację u umiarkowanej aktywności choroby. W związku z tym adalimumab będzie mógł zostać uznany za komparator dla tocilizumabu w populacji wnioskowanej. Z kolei barycycynib oraz tofacycynib uzyskały pozytywne rekomendacje, jednak wyłącznie w populacji o wysokiej aktywności choroby, w związku z czym, podobnie jak leki już finansowane w ramach Programu, nie będą stanowiły komparatorów dla TOC w populacji docelowej.

Ponieważ chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), nie kwalifikują się w Polsce do otrzymania w ramach terapii refundowanej inhibitorów TNF, TOC, czy RTX, najprawdopodobniej kontynuują oni stosowanie csDMARDs (u chorego podaje się inny csDMARDs lub dodaje do terapii kolejny lek z tej grupy). Podejście to zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT we wniosku refundacyjnym dla adalimumabu w 2018 roku (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2018 [106]). W celu utrzymania kontroli choroby u tych chorych prawdopodobnie wspomagająco stosowane są także glikokortykosteroidy.

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

---

---

W związku z powyższym stwierdzono, że **komparatorami dla tocilizumabu** (stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem a w przypadku występowania przeciwwskazań w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i finansowanymi w Polsce, powinny być **klasyczne (niebiologiczne) leki modyfikujące przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina**.

Ze względu na pozytywną rekomendację uzyskaną przez adalimumab w populacji chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby, **adalimumab** powinien również zostać rozważony jako **dotatkowy komparator** dla tocilizumabu.

---

## 5.2. Opis komparatorów

Tabela 12.

Charakterystyka csDMARDs oraz adalimumabu wskazanych jako komparatory dla tocilizumabu w leczeniu populacji docelowej

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina	Adalimumab
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego. Kod ATC: L01BA01	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego. Kod ATC: A07 EC 01	Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04 AA 13	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny. Kod ATC: P01BA01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB04
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 10.11.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	Data rejestracji: 01.03.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Data rejestracji: 27.07.2010 r. Podmiot odpowiedzialny: ratiopharm GmbH	Data rejestracji: 26.11.1960 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Data rejestracji: 8 września 2003 r. Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd
Działanie leku	Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu	Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Mechanizm działania w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie został ustalony.	A771726 jest czynnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.	Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega	Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z czynnikiem TNF oraz neutralizacji biologicznej czynności TNF przez

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina	Adalimumab
				<p>na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.</p>	<p>blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów.</p> <p>Najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycza stawowa).</p> <p>Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.</p>	<p>Produkt leczniczy Salazopyrin® jest wskazany do stosowania w leczeniu RZS, opornego na leczenie z zastosowaniem NLPZ.</p> <p>Lek wskazany jest również w chorobach zapalnych jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).</p>	<p>Leflunomid wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z czynnym RZS jako produkt leczniczy należący do grupy DMARDs oraz u dorosłych chorych z czynną artropatią łuszczycową.</p>	<p>Produkt leczniczy Arechin® jest wskazany do stosowania w leczeniu RZS. Pozostałe wskazania obejmują: zimnicę, pełzakowicę i ropień wątroby wywołane przez <i>Entamoeba histolytica</i>, różne postacie tocznia rumieniowatego, postać układowa przewlekła i toczen rumieniowaty krążkowy.</p>	<p>Produkt leczniczy Humira® jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca oraz w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.</p>

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina	Adalimumab
					Ponadto, wskazania rejestracyjne obejmują również inne choroby reumatyczne, dermatologiczne, zapalne jelit oraz choroby w obrębie oka.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p>Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby i tolerancji pacjenta na metotreksat. Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień.</p>	<p>Dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 g/dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki podawane dojelitowo 2 razy/dobę. Zaleca się rozpoczynać leczenie od mniejszych dawek i stopniowe ich zwiększanie. 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 dawkę.</p>	<p>Leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg podawanej raz/dobę przez 3 kolejne doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 10 do 20 mg raz/dobę (w zależności od ciężkości (aktywności) choroby). Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.</p>	<p>Zwykle stosowaną dawką jest 250 mg na dobę. Aby nastąpiła poprawa, lek należy stosować przez kilka tygodni. Aby osiągnąć maksymalne działanie, konieczne jest kilkumiesięczne leczenie. Jeżeli po 6 miesiącach stosowania nie ma poprawy (tj. zmniejszenia obrzęków stawów, poprawy ruchomości), lek należy odstawić. Po odstawieniu leku może nastąpić nawrót choroby. Wskazane jest wówczas wznowienie leczenia chlorochiną, jeżeli nie ma przeciwwskazań okulistycznych.</p>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem leczniczym Humira® należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia produktem leczniczym Humira® można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<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: zmniejszona</p>	<p>Działania niepożądane występują u około 1/3 chorych leczonych SSZ. Niektóre działania</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) lub często</p>	<p>W ChPL nie przedstawiono działań niepożądanych chlorochiny w zależności</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) należą:</p>

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina	Adalimumab
	<p>odporność na zakażenia (ICD-10 B84.9), zapalenie gardła (ICD-10 K12.1), niestrawność (ICD-10 K30), nudności (ICD-10 R11), utrata łaknienia (ICD-10 R63.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), nieostre widzenie (ICD-10 H53.8), zapalenie naczyń krwionośnych (ICD-10 L95), krwawienia w różnych częściach ciała (ICD-10 R58), ból brzucha (ICD-10 R10.4), mocznica (ICD-10 R39.2), dreszcze (ICD-10 R50), złe samopoczucie (ICD-10 R53), owrzodzenia jamy ustnej (ICD-10 K12.3), biegunka (ICD-10 K52.9), wysypka (ICD-10 L27.0), rumień (ICD-10 L53.9), świąd (ICD-10 L29), ból głowy (ICD-10 R51), zmęczenie (ICD-10 R53), senność (ICD-10 R40.0), zwiększona aktywność transaminaz (ICD-10 R74), zapalenie płuc (ICD-10 J18.9), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D59), małopłytkowość (ICD-10 D69.5).</p> <p>Często zgłaszano również powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej z</p>	<p>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 1/100</math>) lub często (<math>\geq 1/1000</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>(<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), neuropatia obwodowa (ICD-10 G62.0), 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), zapalenie okrężnicy (ICD-10 K52), 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</p>	<p>od częstości występowania tych działań. U chorych zgłaszano m.in następujące działania niepożądane: tj. niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, drgawki, napady padaczkowe, głuchota (typu nerwowego), zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie, hipoglikemia, neuromiopia, miopia, zaburzenia żołądka i jelit, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki, zaburzenia czynności wątroby.</p>	<p>zakażenia dróg oddechowych (ICD-10 J06.912), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D59), ból głowy (ICD-10 R51), zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10 E75.6), bóle brzucha (ICD-10 R10.4), nudności i wymioty (ICD-10 R11), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10 R74), wysypka (ICD-10 T80.631), bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10 M79.1), odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) (ICD-10 L53.9)</p>



Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Leflunomid	Chlorochina	Adalimumab
	wysiękiem oraz zgon związany z tymi powikłaniami (niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem).		R63.0), zmniejszenie masy ciała (ICD-10 R63.4) i osłabienie (ICD-10 R53).		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Methotrexat-Ebewe*®, *ChPL Salazorypi*® oraz *ChPL Leflunomide ratiopharm*®, *ChPL Arechir*®, *ChPL Humira*® [13, 15, 16,17,18]

## 6. Niezaspokojone potrzeby chorych

Przewlekły proces zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzi do resorpcji kości, degradacji chrząstki stawowej i uszkodzenia stawów. W następstwie tych zmian dochodzi do postępującego upośledzenia wydolności funkcjonalnej chorego, zwiększenia absencji chorobowej, a co za tym idzie pogłębienia niepełnosprawności [30].

Na jakość życia chorych na RZS wpływają głównie uporczywy ból oraz inwalidztwo, pociągające za sobą zmęczenie i depresję [53].

Wczesne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów i niezwłoczne zastosowanie odpowiedniej farmakoterapii pozwala zapobiec uszkodzeniu stawów i wynikającej z tego niepełnosprawności [43]. Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje całkowitego zahamowania procesu zapalnego. Leki te spowalniają wprawdzie, w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie zatrzymują. W publikacji *Filipowicz-Sosnowska 2007* wskazano, iż po 3 latach stosowania tradycyjnych DMARDs znaczny odsetek chorych przerywa leczenie, co spowodowane jest przede wszystkim jego nieskutecznością i/lub występowaniem działań niepożądanych [30].

Nowoczesna terapia RZS, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia RZS [30]. Mechanizm działania tocilizumabu stanowiącego substancję czynną produktu leczniczego RoActemra® opiera się na swoistym wiązaniu się z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Informacji na temat wpływu leków biologicznych na jakość życia dostarcza badanie ankietowe, przeprowadzone wśród chorych na RZS oraz zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

W subiektywnym odczuciu chorych, dorosłych, 90% ankietowanych odpowiedziało „tak” na pytanie „Czy w Pani/Pana ocenie terapia biologiczna choroby stawów przynosi zadowalające rezultaty?”. Jedynie 4% chorych udzieliło odpowiedzi negatywnej, a 6% chorych odpowiedziało, że są umiarkowanie zadowoleni z stosowanej terapii. Należy również podkreślić, że ok. 74% ankietowanych zmniejszyło dawki stosowanych leków przeciwbólowych, a 59% chorych ograniczyło zastosowanie leków przeciwbólowych, z regularnego do stosowania doraźnego, w razie wystąpienia bólu. U 30% chorych możliwe było całkowite wyłączenie leków przeciwbólowych, natomiast ok. 26% chorych nie zmieniło dotychczasowej terapii przeciwbólowej [50].

Również badanie ankietowe przeprowadzone przez Staszkiwicz i wsp. wykazało, iż chorzy leczeni na zapalne choroby reumatyczne, terapią biologiczną wskazywali na ból o mniejszym nasileniu niż chorzy leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby ( $p < 0,01$ ). W badaniu uczestniczyło 30 chorych poddanych terapii biologicznej oraz 30 chorych, którzy przyjmowali DMARDs. W grupie leczonej terapią biologiczną ok. 83% chorych na RZS wskazało na odczuwanie bólu o umiarkowanym nasileniu a ok. 13% chorych odczuwało niewielki ból, podczas gdy w grupie chorych leczonych DMARDs, najwięcej, bo ok. 40% chorych odczuwało silny ból, ok. 30% chorych odczuwało umiarkowany ból, 20% chorych wskazywało na niewielki ból, a ok. 7% chorych odczuwało bardzo silne dolegliwości bólowe [66].

Zgodnie z aktualnymi zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, do terapii inhibitorem TNF-alfa, rytuksymabem lub tocilizumabem kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) z wysoką aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy.

Oznacza to, iż chorzy niestosujący wcześniej terapii biologicznej, u których występuje umiarkowana aktywność choroby, aktualnie nie mogą otrzymać w Polsce terapii inhibitorem TNF, rytuksymabem ani tocilizumabem. W celu osiągnięcia docelowej wartości wskaźnika

---

DAS 28 wynoszącej poniżej 3,2, świadczącej o niskiej aktywności choroby, chorzy mogą stosować wyłącznie niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby.

Wyniki badania *ERAN 2011* [44] jednoznacznie wskazują, iż szanse na osiągnięcie klinicznie istotnej remisji lub niskiej aktywności choroby w czasie od 2 do 3 lat leczenia konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi jest niskie, jeśli wskaźnik DAS 28 po roku leczenia csDMARDs pozostał u chorych w zakresie od 3,2 do 5,1.

W publikacji *Deighton 2010* [22] wskazano, że w 2009 roku wytyczne BSR/BHPR zostały zaktualizowane. Zarekomendowano w nich zastosowanie terapii lekami biologicznymi u dorosłych chorych na RZS poddanych leczeniu co najmniej 2 lekami z grupy DMARDs (w tym metotreksatem), u których wskaźnik DAS 28 wynosi  $>3,2$  i u których występują  $\geq 3$  obrzęknięte lub tkliwe stawy. W publikacji wykazano również, na podstawie analizy międzynarodowych baz danych, iż niższy wskaźnik DAS 28 w chwili rozpoczęcia terapii pozwala zwiększyć szansę na osiągnięciu remisji. Dane z rejestru BSR wskazują, że leki biologiczne są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu chorych zarówno z umiarkowaną aktywnością RZS, jak i w przypadku RZS o ciężkim stopniu nasilenia.

W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2014 roku [65] podkreślono, że ze względu na fakt, że w Polsce jedynie chorzy z wysoką aktywnością choroby mogą być kwalifikowani do leczenia biologicznego daje to mniejsze szanse na osiągnięcie u chorego celu terapeutycznego jakim jest remisja lub niska aktywność choroby po 6 miesiącach (zgodnie z kryteriami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*). W stanowisku tym wskazano również, iż takich ograniczeń nie stawiają rekomendacje europejskie. Dopuszczają one leczenie biologiczne również przy umiarkowanej aktywności RZS, co prowadzi do szybszej poprawy i osiągnięcia celu terapeutycznego. Celem leczenia powinna być bowiem zawsze remisja choroby, dająca największe szanse na ograniczenie postępujących zmian strukturalnych narządu ruchu.

Należy zauważyć, iż w innych krajach europejskich, tj. Hiszpanii, Danii, Holandii, Norwegii i Słowenii dopuszcza się zastosowanie bDMARDs u chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby [23, 54, 55].

---

Profesor Josef Smolen w wykładzie dotyczącym zastosowania leków biologicznych w leczeniu RZS zaprezentowanym podczas IX Środkowoeuropejskiego Kongresu Reumatologicznego w 2012 roku wskazał, iż leki biologiczne są bardzo istotne w leczeniu RZS, a umiarkowana aktywność choroby nie stanowi wystarczającego argumentu dla odrzucenia leków biologicznych, zwłaszcza w sytuacji, gdy chory nie wykazuje odpowiedzi na tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby [15, 74].

## 7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W wytycznych *EMA 2015* [24] dotyczących leków stosowanych w leczeniu RZS (innych niż NLPZ) wskazano, iż obecnie **głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie i utrzymanie niskiej aktywności choroby** (najkorzystniejszej remisji objawów tj. stanu zapalnego, bólu i obrzęku stawów). Należy dążyć również do zapobiegania uszkodzeniom strukturalnym. Pozostałe cele leczenia odnoszą się do poprawy funkcjonowania fizycznego, zmniejszenia zmęczenia i poprawy jakości życia chorych. W dokumencie tym wskazuje się również na zapobieganie rozwojowi powikłań RZS i chorób towarzyszących, np. zaburzeń sercowo-naczyniowych.

W wytycznych *EMA 2015* wskazano, że **pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia** powinna być **ocena remisji choroby zgodnie z kryteriami**

---

## **EULAR/ACR lub remisja choroby/niska aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR.**

W wytycznych podkreślono, iż w populacji chorych wykazujących brak odpowiedzi na csDMARDs, **osiągnięcie niskiej aktywności choroby** (wskaźnik DAS 28 <3,2 według kryteriów EULAR) jest bardziej prawdopodobne niż osiągnięcie remisji i **stanowi ważniejszy cel terapii**, dlatego też powinno stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocena aktywności choroby powinna być wykonywana w chwili kwalifikacji chorych do badania oraz co najmniej po 1, 3 i 6 miesiącach, a przypadku oceny leczenia podtrzymującego także po 12 miesiącach terapii. Ocenie powinien podlegać także czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego oraz częstość utrzymania niskiej aktywności/ remisji choroby [24].

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

Można także rozważyć analizę punktów końcowych dotyczących cytokin, zmęczenia (na podstawie skali FACIT<sup>28</sup>), czy wyników badania MRI stawów.

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

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenia (np. ACR, DAS 28);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami

---

<sup>28</sup> ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych

---

---

(np. w zakresie obniżenia aktywności choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Należy podkreślić, iż tocilizumab jest lekiem stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce, który stanowił już w przeszłości przedmiot oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dlatego zasadne jest ograniczenie punktów końcowych w analizie klinicznej do tych najważniejszych i najlepiej odzwierciedlających cele leczenia RZS.

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

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

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

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

---

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

## 8. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [58] 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 (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

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

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

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu



---

bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

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

## 9. Kierunki analiz

### 9.1. Analiza kliniczna

#### 9.1.1. Założenia analizy klinicznej

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

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

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

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

---

**Tabela 13.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I i II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne – etap I</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej)</p> <p><b>Komentarz:</b> do analizy włączane będą przeglądy, do których włączono badania przeprowadzone u chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej.</p> <p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.
<b>Interwencja</b>	<p>Zgodnie z ChPL leku RoActemra®</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego RoActemra® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie w postaci wlewu dożylnego;</li> </ul> <p>Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu</li> </ul> <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, TOC podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	Inna niż wymieniona.
<b>Metodyka</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
<b>Bazy główne – II etap</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej)</p> <p><b>Komentarz (1):</b> do analizy włączane będą badania przeprowadzone u chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p> <p><b>Komentarz (2):</b> w przypadku, gdy nie zostaną odnalezione randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), do analizy włączane będą także <u>randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo TOC względem wybranego komparatora, u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.</u></p>	
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL RoActemra®</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego RoActemra® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie w postaci wlewu dożylnego;</li> </ul> <p>Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu</li> </ul> <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, TOC podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ csDMARDs, tj. metotreksatu, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej);</li> <li>⊗ adalimumab</li> </ul> <p>Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w rozdziale 5.2.</p> <p><b>Komentarz:</b> Wspomagająco u chorych mogą być stosowane glikokortykosteroidy, leki z grupy NLPZ lub leki p/bólowe.</p>	Niezgodny z założeniami.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie, których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego, tj. nie odnaleziono zostaną badania z grupą kontrolną).	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź na leczenie (na podstawie kryteriów ACR oraz wskaźnika DAS 28);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane, w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną. <b>Komentarz:</b> w przypadku braku takich badań do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną. <b>Komentarz:</b> w przypadku braku takich badań do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.

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

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>29</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO UMC (ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że prawdopodobnie nie istnieją randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo TOC względem wybranego komparatora u chorych wyłącznie z umiarkowaną aktywnością RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi. Stwierdzono natomiast, iż do badań rejestracyjnych dla tocilizumabu kwalifikowano chorych na RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na  $\geq 1$  csDMARDs, w związku z czym należy poddać szczegółowej analizie sposób przedstawienia wyników tych badań, w wyniku czego być może będzie możliwe przedstawienie wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Przedmiotem analizy klinicznej będą obydwie zarejestrowane postaci tocilizumabu, tj. TOC s.c. oraz TOC i.v.. Ze względu na fakt, iż z prawdopodobnie większość dowodów naukowych dla tocilizumabu dotyczy postaci i.v., zdecydowano o przedstawieniu wyników badań dotyczących porównania obu form podania leku. W przypadku wykazania, iż tocilizumab (stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL RoActemra®) jest

---

<sup>29</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

---

tak samo skuteczny, niezależnie od sposobu podania, w analizie klinicznej będzie możliwe wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie TOC s.c. również na podstawie wyników badań dotyczących TOC i.v.

---

---

### 9.1.2. Porównanie TOC s.c. względem TOC i.v.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano:

- ⊕ jedno badanie randomizowane dotyczące porównania TOC s.c. względem TOC i.v. – badanie *SUMMACTA* (publikacja *Burmester 2014* oraz *Burmester 2016*), w którym dawkowanie TOC w obydwu grupach było zgodne z zalecanym w ChPL leku RoActemra®;
- ⊕ jedno badanie randomizowane odnoszące się do porównania obydwu form podania TOC – badanie *MUSASHI* (publikacja *Ogata 2014*), w którym TOC i.v. był stosowany zgodnie ze sposobem dawkowania przedstawionym w ChPL RoActemra®, podczas gdy TOC s.c. podawano chorym w innym niż zalecany schemat dawkowania, tj. co 2 tygodnie (prawidłowy schemat dawkowania TOC s.c. przewiduje podawanie leku z częstotnością 1 raz na tydzień).

W związku z powyższym uznano, iż w celu jak najbardziej rzetelnego przeanalizowania porównania TOC s.c. względem TOC i.v., badanie *SUMMACTA* zostanie wykorzystane do przedstawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast badanie *MUSASHI* ze względu na ograniczenie (wynikające z odmiennego niż zarejestrowanego w Unii Europejskiej) dawkowania TOC s.c. posłuży do przedstawienia danych dotyczących wyłącznie bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli przedstawiono podstawową charakterystykę wskazanych powyżej badań.

---

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka badania SUMMACTA oraz badania MUSASHI**

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Punkt końcowy	Interwencja	Komparator
<b>SUMMACTA</b> (Burmester 2014, Burmester 2016)	Randomizowane, wieloośrodkowe, III fazy; podwójnie zaślepione z otwartą kontynuacją; IIA; Jadad: 5/5 <i>non-inferiority</i>	Faza badania podwójnie zaślepionego: 24 tygodnie; Faza badania otwartego: 72 tygodnie.	Dorośli (≥18 r.ż.) chorzy na RZS, zdiagnozowane co najmniej na 6 miesięcy przed badaniem, wg kryteriów ACR z 1987 r., z liczbą obrzękniętych oraz tkliwych stawów ≥4, z CRP ≥10 mg/l oraz OB ≥28 mm/h, leczeni wcześniej przynajmniej 1 DMARDs, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie.	Grupa badana (TOC s.c.): 631 (populacja PP: N=558); Grupa kontrolna (TOC i.v.): 631 (populacja PP: N=537).	I-rzędowy: odpowiedź ACR 20; II-rzędowy: remisja choroby wg DAS 28, SDAI, CDA, kryteriów Booleana, odpowiedź ACR 50/70, ocena stopnia niepełnosprawności HAQ-DI, stężenie CPR, wartość OB., zgony, profil bezpieczeństwa, immunogenność.	TOC s.c. w dawce 162 mg raz w tygodniu + PLC i.v. co 4 tygodnie.	TOC i.v. 8 mg/kg co 4 tyg. + PLC s.c. raz w tygodniu.
<b>MUSASHI</b> (Ogata 2014)	Randomizowane, wieloośrodkowe, III fazy; Podwójnie zaślepione; IIA; Jadad: 4/5	24 tygodnie	Chorzy na RZS, w wieku 20 – 75 lat, zdiagnozowani co najmniej na 6 miesięcy przed badaniem, wg kryteriów ACR z 1987r., z ≥8 tkliwymi stawami oraz ≥6 opuchniętymi stawami, z niewystarczającą	Grupa badana (TOC s.c.): N=173; Grupa kontrolna (TOC i.v.): N=173 <sup>30</sup>	I-rzędowy: odpowiedź ACR 20.; II-rzędowy: remisja choroby wg DAS 28-ESR, odpowiedź ACR 50/70, profil bezpieczeństwa.	TOC s.c. w dawce 162 mg, co 2 tyg. + PLC i.v. co 4 tyg.	TOC i.v. 8 mg/kg co 4 tyg. + PLC s.c. co 2 tyg.

<sup>30</sup> Wskazano liczebności grup właściwe dla analizy bezpieczeństwa (zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu MUSASHI)



Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Punkt końcowy	Interwencja	Komparator
	<i>non-inferiority</i>		odpowiedzią na biologiczne i syntetyczne DMARDs				

## WYNIKI OCENY SKUTECZNOŚCI

Badanie *SUMMACTA* zakładało podejście do testowanej hipotezy badawczej mające na celu wykazanie, że TOC s.c. jest nie mniej skuteczny niż TOC i.v. (hipoteza *non-inferiority*).

Przyjęto, że w celu potwierdzenia hipotezy badawczej, dolna granica 95% CI dla różnicy pomiędzy odsetkiem chorych osiągających odpowiedź na leczenie ACR 20 w grupie przyjmującej TOC s.c. i w grupie chorych przyjmującej TOC i.v. musi być większa niż -12%.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla ACR20, która stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy. Na podstawie uzyskanego wyniku potwierdzono hipotezę o tym, iż **TOC s.c. jest nie mniej skuteczny w porównaniu do TOC i.v.** w czasie 24 tygodni.

**Tabela 15.**  
**Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w czasie 24 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy)**

Badanie	TOC s.c.		TOC i.v.		WMD <sup>31</sup> (95% CI) [%]	<i>Non-inferiority</i>	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N			
<b>ACR20</b>							
<i>SUMMACTA</i>	69,4 (65,5; 73,2)	558	73,4 (69,6; 77,1)	537	-4,0 (-9,2; 1,2)	TAK	NIE

W związku z potwierdzeniem hipotezy *non-inferiority*, w tabeli poniżej zestawiono zbiorczo wyniki badania *SUMMACTA* przedstawione przez autorów badania, odnoszące się do najistotniejszych klinicznie punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności.

<sup>31</sup> ang. *weighted mean difference* – średnia ważona różnica

**Tabela 16.**  
Zestawienie wyników skuteczności uzyskanych w badaniu *SUMMACTA* dla porównania TOC s.c. względem TOC i.v.

Badanie	Punkt końcowy	WMD (95% CI)	IS
<i>SUMMACTA</i>	ACR50	-1,8 (-7,5; 4,0)	NIE
	ACR70	-3,8 (-9,0; 1,3)	NIE
	Remisja RZS (DAS 28<2,6)	0,9 (-5,0; 6,8)	NIE
	Redukcja wyniku o co najmniej 0,3 pkt w skali HAQ-DI	-2,3 (-8,1; 3,4)	NIE

### WYNIKI OCENY BEZPIECZEŃSTWA

Profile bezpieczeństwa TOC s.c. oraz TOC i.v. zostały w badaniu *SUMMACTA* ocenione jako porównywalne. Nie stwierdzono bowiem znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania m.in.:

- ⊗ zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ⊗ ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ⊗ ciężkich infekcji;
- ⊗ ciężkich reakcji nadwrażliwości;
- ⊗ zgonów.

Wykazano natomiast, że TOC s.c. istotnie statystycznie częściej w porównaniu z TOC i.v. powoduje wystąpienie reakcji powstałych w miejscu iniekcji (w stopniu 1 lub 2).

Wyniki badania *MUSASHI*, pomimo nieprawidłowego dawkowania w grupie chorych poddanych terapii TOC s.c. były zasadniczo spójne z tymi, które uzyskano w badaniu *SUMMACTA*. Autorzy badania *MUSASHI* wykazali, że profile bezpieczeństwa TOC s.c. i TOC i.v. są porównywalne, z wyjątkiem reakcji powstałych w miejscu iniekcji, które również w przypadku tego badania występowały znamienne statystycznie częściej w grupie chorych, która została poddana terapii z zastosowaniem TOC s.c.

### PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Porównanie TOC s.c. i TOC i.v., stosowanych w dawkach i schematach zgodnych z zalecanymi w ChPL leku RoActemra® wykazało, iż charakteryzują się one porównywalną

---

skutecznością i bardzo zbliżonym profilem bezpieczeństwa (różnica wynika wyłącznie i bezpośrednio ze sposobu podania leku).

W analizie weryfikacyjnej z 2017 roku dla produktu leczniczego Roactemra, AOTMiT przyjął wnioskowanie za porównywalną skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem TOC s.c. oraz TOC i.v. na podstawie opisanych powyżej badań. W badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOC podawanymi i.v. oraz s.c. w odniesieniu do wyników ACR 20/50/70, a także w przypadku częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych [2].

Na podstawie wszystkich powyższych informacji dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa leku w obu postaciach, wydaje się być zasadnym stwierdzenie, że w przypadku niewystarczających danych dla TOC s.c., wiarygodne wnioskowanie dla tej postaci będzie można przedstawić korzystając z dowodów dla TOC i.v.

## 9.2. Analiza ekonomiczna

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

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

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do

---

---

warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

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

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

### **9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

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

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

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

---

---

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

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

---

---

## 10. Załączniki

---

## 10.1. Projekt zmian w zapisach Programu lekowego<sup>32</sup>

### 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
<b>REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW</b>		
<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</p>	<p><b>1. 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) Zmiana postaci dożylniej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do</p>	<p><b>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</b></p> <p>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>3) obecność antygenu HBs;</p> <p>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p>

<sup>32</sup>zaprezentowano informacje zawarte w Programie lekowym dotyczące wyłącznie chorych na RZS



<p>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) 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>c) 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 amyloidozą lub</li> <li>– z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.</li> </ul> <p>3) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się ponadto pacjenci z rozpoznaniem RZS z umiarkowaną aktywnością choroby (zgodnie z DAS28 lub DAS lub SDAI), 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). Umiarkowana aktywność choroby musi być udokumentowana w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy</p> <p>4) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS</p>	<p>stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach. W przypadku braku możliwości stosowania leczenia biologicznego łącznie z metotreksatem preferowanym lekiem biologicznym jest tocilizumab.</p>	<p>7) EKG z opisem.</p> <p><b>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 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 (PLT);</li> <li>3) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>5) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>7) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</li> <li>8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</li> <li>9) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</li> <li>10) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie leczenia:</b></p>
--	---	---

<p>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 stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) 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).</li> </ul> <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p>		<p>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 - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>b) płytki krwi (PLT);</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 leczonych tocilizumabem</li> </ul> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<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> </ul>
---	--	--

<p>5) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, 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>b) 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).</li> </ul> <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>6) 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>		<p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AIAT;</p> <p>f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy</p> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu:</b></p> <ol 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 (NFZ);</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</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> </ol>
---	--	---

<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>7) 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>8) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>9) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>10) 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>11) 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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.</li> <li>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.</li> <li>4) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.</li> </ol> <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 wskaźnikami <math>DAS\ 28 \leq 5,1</math> albo <math>DAS \leq 3,7</math>, albo <math>SDAI \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 <math>DAS\ 28 \leq 3,2</math> albo <math>DAS \leq 2,4</math>, albo <math>SDAI \leq 11</math>. Miernikiem remisji jest wartość <math>DAS\ 28 \leq 2,6</math> albo <math>DAS \leq 1,6</math>, albo <math>SDAI \leq 3,3</math>;</li> <li>3) w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby kwalifikowanych do terapii – nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 14</math> dni) od pierwszego podania tocilizumabu zmniejszenia wartości wskaźnika <math>DAS28</math> o co najmniej 0,6 a po 6 miesiącach</li> </ol>		
--	--	--

<p>(± 28 dni) od pierwszego podania tocilizumabu nie osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 ≤ 3,2 albo DAS ≤ 2,4, albo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 ≤ 2,6 albo DAS ≤ 1,6, albo SDAI ≤ 3,3;</p> <p>4) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</p> <p>5) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;</p> <p>6) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>7) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>8) 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 stanowi ryzyka dla pacjenta.</li> </ol>		
---	--	--

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

**Tabela 17.**  
**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 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5



## 11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne RZS .....	28
Tabela 2. Kryteria radiologiczne zmian stawowych w przebiegu RZS, według Steinbrockera.....	31
Tabela 3. Wskaźniki służące do oceny aktywności RZS.....	31
Tabela 4. Parametry używane do oceny postępu RZS w okresie trwania leczenia.....	35
Tabela 5. Częstość występowania chorób współistniejących na początku i po 5 latach RZS .....	42
Tabela 6. Zależność ryzyka zgonu od DAS 28 .....	43
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na RZS .....	48
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® .....	62
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu chorych na RZS.....	68
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTM/AOTMiT w leczeniu RZS.....	76
Tabela 11. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu RZS .....	93
Tabela 12. Charakterystyka csDMARDs oraz adalimumabu wskazanych jako komparatory dla tocilizumabu w leczeniu populacji docelowej .....	101
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I i II.....	114
Tabela 14. Charakterystyka badania <i>SUMMACTA</i> oraz badania <i>MUSASHI</i> .....	120
Tabela 15. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w czasie 24 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy).....	122

---

Tabela 16. Zestawienie wyników skuteczności uzyskanych w badaniu <i>SUMMACTA</i> dla porównania TOC s.c. względem TOC i.v. ....	123
Tabela 17. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	136

---

---

## 12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
  2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” Analiza weryfikacyjna, 2017
  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. Aletaha D., Ward M.M., Machold P.K., i in., *Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis*, American College of Rheumatology 2005, Sep; 52 (9): 2625-36
  5. American College of Rheumatology, *Defining remission in Rheumatoid Arthritis*, <https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Remission%20Slides-Web.pdf> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
  6. 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
  7. 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
  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: 22.07.2019 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. *Biuletyn Sekcji Młodych Reumatologów PTR*,  
<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/Biuletyn%20Sekcji%20M%C5%82odych%20Reumatolog%C3%B3w%20PTR%201-2012.pdf> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
12. 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
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin®,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/20\\_Arechin.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Arechin.pdf) (data dostępu: 22.07.2019 r.)
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®,  
[https://www.roche.pl/content/dam/roche\\_poland\\_rwd/pl\\_PL/documents/SmPC/roactemra\\_koncentrat.pdf](https://www.roche.pl/content/dam/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/roactemra_koncentrat.pdf) (data dostępu: 22.07.2019 r.)
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®,  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.07.2019 r.)
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomide ratiopharm®,  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/leflunomide-ratiopharm-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/leflunomide-ratiopharm-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.07.2019 r.)
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/26\\_MethotrexatEbewe.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf) (data dostępu: 22.07.2019 r.)
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_SALAZOPYRIN\\_EN\\_tab\\_dojel.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_SALAZOPYRIN_EN_tab_dojel.pdf) (data dostępu: 22.07.2019 r.)
19. 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
-

- 
20. 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
  21. Cutolo M., Kitas G.D., van Riel P.L., *Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint*. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 43 (4): 479-488
  22. Deighton C., Hyrich K., Ding T. i in., *BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy*, *Rheumatology* 2010;49:1197–1199
  23. Emery P., Van Vollenhoven R., Ostergaard M., *Guidelines for initiation of antitumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe*, *Ann Rheum Dis* April 2009 Vol 68 No 4, 1-6
  24. European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis*, 20 March 2015, 1-16
  25. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Minutes of the meeting on 12-15 December 2016*, luty 2017, 1-51
  26. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Draft agenda of the meeting on 23-26 January 2017*, styczeń 2017, 1-92
  27. 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: 22.07.2019 r.)
  28. 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
  29. 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
  30. Filipowicz-Sosnowska A. *Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) – współczesne leczenie*. *Przewodnik Lekarza* 2002, 32-41
-

- 
31. Fransen J., Langenegger T., Michel B., *Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index*, Rheumatology 2000;39: 321–327
  32. Fransen J., Stucki G., Piet L., *Rheumatoid Arthritis Measures*, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2003, S214-S224
  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. 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
  35. 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
  36. Halls S., Dures E., Kirwan J., i in., *Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2015; 54 (4): 615-622
  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, <https://training.cochrane.org/handbook> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
  40. Hunter T. M., Boytsov N. N., Zhang X. i in., *Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014*, Rheumatol Int. 2017, 37 (9): 1551-1557
  41. Hyrich K., Deighton C., Watson K. i in., *Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity*, Rheumatology 2009;48:1323-1327
-

- 
42. Iltchev P., Śliwczyński A., Czeleko T., Sierocka A., i in., *Epidemiology of Rheumatoid Arthritis (RA) in rural and urban areas of Poland – 2008–2012*, Ann Agric Environ Med. 2016; 23(2): 350-356
  43. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431-438
  44. Kiely P., Walsh D., Williams R., *Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN)*, Rheumatology 2011;50:926931
  45. Kokot F. (red), *Choroby wewnętrzne. Podręcznik akademicki. Tom 1-2*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004, 612-625
  46. Koligat D., *Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów*, Poznań, 2014, 1-216
  47. Kwestionariusz FACIT-F, <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires> (data dostępu: 29.10.2018 r.)
  48. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
  49. Moćko J., Zurzycka P., *Jakość życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów – doniesienie wstępne*, Pielęgniarstwo XXI wieku 2013, 1 (42): 15-19
  50. Najda K., Jaźwińska-Tarnawska E., Tomaszewicz B., *Skuteczność leków biologicznych w opinii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*, Farmacja po dyplomie 2014, 70 (11): 591-596
  51. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.*
  52. *Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów*, Okres realizacji: 2016-2020
-

- 
53. Olewicz-Gawlik A., Hrycaj P., *Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – badania własne i przegląd literatury*, Reumatologia 2007; 45, 6: 346-349
54. Orlewska E., Ancuta I., Anic B. i in., *Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries*, Med Sci Monit, 2011; 17(4): SR1-13
55. Pease C., Pope J., Truong D. i in., *Comparison of Anti-TNF Treatment Initiation in Rheumatoid Arthritis Databases Demonstrates Wide Country Variability in Patient Parameters at Initiation of Anti-TNF Therapy*, <https://pdfs.semanticscholar.org/d815/1519d7bb91694c4dfa74115e270c1b48ba67.pdf> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
56. Pope E. J., Haraoui B., Rampakakis E., i in., *Treating to a Target in Established Active Rheumatoid Arthritis Patients Receiving a Tumor Necrosis Factor Inhibitor: Results From a Real-World Cluster-Randomized Adalimumab Trial*, American College of Rheumatology 2013, pp 1401-1409
57. Roślowski A., *Choroby Reumatyczne w codziennej praktyce lekarskiej*, Agencja Wydawniczo Poligraficzna Rubikon 1991, 25-43
58. 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
59. 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
60. Skala mTSS, <http://rheumatology.usherbrooke.ca/?q=scoressharp> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
61. Skala SDAI, <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/SDAI%20Form.pdf> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
-



- 
62. 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
  63. 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
  64. Sokka T., Kautiainen H., Pincus T., i in., *Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST–RA database*, Ann Rheum Dis 2009; 68: 1666-1672
  65. *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Reumatologii oraz Fundacji 1 Czerwca dotyczące zmian w programach lekowych w chorobach reumatycznych od dnia 01 marca 2017 r.*, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
  66. Staszkiwicz M., Majorczyk M., Jaworek J., *Skuteczność terapii biologicznej w opinii chorych na zapalne choroby reumatyczne*, Pielęgniarstwo Polskie 2017, 90-96
  67. 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
  68. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, *Uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologiczne z dnia 8 lutego 2017 r.*, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
  69. 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: 22.07.2019 r.)
  70. Sudół-Szopińska I., Jans L., Teh J., *Reumatoidalne zapalenie stawów w badaniu MR i ultrasonografii*, J Ultrason 2017, 17: 5-16
-

- 
71. 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: 22.07.2019 r.)
  72. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1788-1801
  73. Szmyrka-Kaczmarek M., Wiland P., *Tocilizumab – inhibitor receptora interleukiny 6 – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów*, *Reumatologia* 2009, 47 (2): 85-94
  74. *Środkowoeuropejski Kongres Reumatologiczny*, <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Pacjenci-z-RZS-jakie-leczenie-jest-dla-nich-najlepsze,123013,1011.html> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
  75. 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
  76. 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
  77. Tylka J., Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. *Kardiologia Polska* 2009, 67: 1166-1169
  78. *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
  79. 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
-

- 
80. 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**

81. 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
82. AOTM, *Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012 z dnia 27 marca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w schorzeniach reumatologicznych, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*
83. AOTM, *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*
84. AOTM, *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*
85. AOTM, *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*
86. AOTM, *Rekomendacja nr 17/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiany*
-

---

*warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”*

87. AOTM, Rekomendacja nr 18/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów
  88. AOTM, 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)”
  89. AOTM, Rekomendacja nr 25/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w zakresie programu zdrowotnego
  90. AOTM, 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”
  91. AOTM, 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®)”
  92. AOTM, 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*

93. AOTM, *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)*
94. AOTM, *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*
95. AOTM, *Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lica 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*
96. AOTM, *Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym kształcie*
97. AOTM, *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*
-

- 
98. AOTM, *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 fiołka 4 ml, EAN 5909990678273, w ramach programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem*”
99. AOTM, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w zakresie niezakwalifikowania leku Lodotra (prednisonum) we wskazaniu: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów, jako świadczenia gwarantowanego*
100. AOTM, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku lornoksykam (Xefo®) w krótkotrwałym leczeniu ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, leczeniu objawowym bólu i zmian zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, leczeniu objawowym bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jako świadczenia gwarantowanego*
101. AOTMiT, *Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 214/2016 z dnia 28 listopada 2016 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. Ogólnopolski Program Profilaktyki Pierwotnej i Wczesnego Wykrywania Reumatoidalnego Zapalenia Stawów*
102. 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, toclizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*
103. 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)”*
104. AOTMiT, *Rekomendacja nr 12/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde,*
-

---

100 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl.; we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych

105. AOTMiT, Rekomendacja nr 15/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”

106. AOTMiT, Rekomendacja nr 23/2018 z dnia 22 marca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki); Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”

107. AOTMiT, Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”

108. AOTMiT, Rekomendacja nr 52/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Olumiant (baricyty nib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., w ramach programu lekowego:

---

---

„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”

109. AOTMiT, *Rekomendacja nr 58/2018 z dnia 14 czerwca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”*
110. 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
111. CADTH, *Cdec Final Recommendation: Tocilizumab (Actemra — Hoffmann-La Roche Limited)*, Indication: Rheumatoid Arthritis, February 19, 2015
112. CADTH, *Cedac Final Recommendation Tocilizumab (Actemra – Hoffmann-La Roche Limited)*, Indication: Rheumatoid Arthritis, November 17, 2010
113. 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
114. 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
115. 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
116. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., *Reumatoidalne zapalenie stawów*, *Reumatologia* 2012; 50 (2): 83-90
-



- 
117. 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
118. HAS, *Transparency Committee Opinion 9 September 2009 ROACTEMRA 20 mg/ml concentrate for solution for infusion*
119. 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
120. 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
121. 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
122. NICE, *Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis [ID979] – Technology appraisal guidance, 9 August 2017*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/> (data dostępu: (data dostępu: 22.07.2019 r.)
123. NICE, *Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor*, Technology appraisal guidance ta415, Published: 26 October 2016
124. 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
125. NICE, *Rheumatoid arthritis in adults: management*; NICE guideline ng 100, Published: 11 July 2018
-

- 
126. NICE, *Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance ta485, Published: 1 November 2017
  127. NICE, *Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance ta247, Published: 22 February 2012
  128. NICE, *Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance ta247, Published: 22 February 2012
  129. NICE, *Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance ta 480, Published: 11 October 2017
  130. PBAC, *TOCILIZUMAB 162 mg/0.9 mL injection, 4 x 0.9 mL syringes, Actemra®, Roche Products Pty Limited*, Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting
  131. PBAC, *Tocilizumab, solution for I.V. infusion, 80 mg in 4 mL, 200 mg in 10 mL and 400 mg in 20 mL, Actemra®*, July 2009 PBAC Meeting
  132. 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
  133. SMC, *tocilizumab, 162mg, solution for injection in pre-filled syringe (RoActemra®)* SMC No. (982/14), 04 July 2014
  134. SMC, *tocilizumab, 20mg/ml concentrate for solution for injection (RoActemra®)* SMC No. (593/09), 04 December 2009
-