



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytytib)  
w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów  
o wysokiej 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. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 17.01.2020 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 02-661  
ul. Modra 90/111

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>• Opis leczenia</li> <li>• Wyszukiwanie wytycznych</li> <li>• Opis wyboru komparatorów</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych</li> <li>• Opis rodzajów i jakości dowodów</li> <li>• Opis kierunków analiz</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Opis leczenia</li> <li>• Wyszukiwanie oraz opis wytycznych i rekomendacji</li> <li>• Opis interwencji</li> <li>• Wybór populacji docelowej</li> <li>• Opis komparatorów</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Opis leczenia</li> <li>• Wyszukiwanie oraz opis wytycznych i rekomendacji</li> <li>• Opis interwencji</li> <li>• Wybór populacji docelowej</li> <li>• Opis komparatorów</li> </ul>

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny – reumatoidalne zapalenie stawów.....</b>	<b>12</b>
3.1. Populacja docelowa .....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	13
3.3. Etiologia i patogenezę .....	13
3.4. Rozpoznanie .....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	20
3.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	21
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	28
3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych z RZS .....	28
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	44
<b>4. Interwencja – upadacytytib.....</b>	<b>44</b>
4.1. Opis interwencji.....	44

---

---

4.2. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	47
4.3. Rekomendacje dotyczące finansowania inhibitorów JAK .....	47
4.3.1. Rekomendacje zagraniczne .....	47
4.3.2. Rekomendacje AOTMiT .....	55
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>81</b>
5.1. Wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	81
5.2. Opis komparatorów .....	90
<b>6. Niezaspokojone potrzeby chorych.....</b>	<b>100</b>
<b>7. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>101</b>
<b>8. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>104</b>
<b>9. Kierunki analiz .....</b>	<b>105</b>
9.1. Analiza kliniczna.....	105
9.2. Analiza ekonomiczna .....	109
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	110
<b>10. Załączniki .....</b>	<b>112</b>
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	112
<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>113</b>
<b>12. Bibliografia.....</b>	<b>114</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
8MM	ang. 8 <i>Major Markets</i> – 8 głównych rynków świata: USA, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania, Japonia i Australia
ABA	Abatacept
ACPA	ang. <i>anti-citrullinated protein antibodies</i> – przeciwciała przeciwko peptydowi cytrulinowanemu
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
AGR	ang. <i>Annual Growth Rate</i> – roczna stopa wzrostu
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BAR	Baricytylib
bLMPCh	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
CERT	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne

Skrót	Rozwinięcie
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
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
csLMPCh	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CYP3A4	cytochrom P450 3A4
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DFL	Deflazakort
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. 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
GM-CSF	ang. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
GOL	Golimumab
GSR	ang. <i>German Society of Rheumatology</i> – Niemieckie Towarzystwo Reumatologiczne
GVHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
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
HCQ	ang. <i>hydroxychloroquine</i> – hydroksychlorochina
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
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
ICAM	ang. <i>intercellular adhesion molecules</i> – międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne

Skrót	Rozwinięcie
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
IgG	immunoglobulina G
IgM	immunoglobulina M
IL	interleukina (IL-1, IL-2, IL-6)
INF	Infliksymab
IR	ang. <i>immediate-release</i> – natychmiastowe uwalnianie
JAK	ang. <i>Janus kinase</i> – kinaza janusowa
ksLMPCh	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LEF	Leflunomid
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MR	ang. <i>modified release</i> – zmodyfikowane, opóźnione uwalnianie
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
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
OB	odczyn Biernackiego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> – system refundacji leków w Australii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo

Skrót	Rozwinięcie
PRD	Prednizon
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> – podskórnie
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
STAT	ang. <i>signal transducer and activator of transcription</i> – (białka) przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję
TK	tomografia komputerowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TNFRs	ang. <i>tumor necrosis factor receptors</i> – receptory komórkowe czynnika martwicy nowotworów
TOC	Tocilizumab
TOF	Tofacytynib
uMIZS	czynne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym
UPA	Upadacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VCAM-1	ang. <i>Vascular cell adhesion protein 1</i> – cząsteczka białka adhezji międzykomórkowej naczyń
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
wMIZS	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa



## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). Szczegółowe kryteria określające charakterystykę populacji są doprecyzowane zapisami wnioskowanego programu lekowego.
INTERWENCJA	Upadacytytib Zgodnie z ChPL Rinvoq™ zalecana dawka UPA dla dorosłych chorych na RZS wynosi 15 mg, 1 raz na dobę w postaci tabletek doustnych o przedłużonym uwalnianiu
KOMPARATOR	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i> – załącznik B.33:</p> <p><b>I. Linia leczenia w Programie lekowym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory anty-TNF: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF);</li> <li>• inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC);</li> <li>• inhibitory JAK: tofacytytib (TOF) i baricytytib (BAR);</li> </ul> <p><b>II. Linia leczenia w Programie lekowym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC);</li> <li>• inhibitory JAK: tofacytytib (TOF) i baricytytib (BAR)</li> </ul>

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- ocena aktywności choroby (m.in. na podstawie wskaźników DAS, DAS28, SDAI, CDAI czy skali VAS);
- ocena porannej sztywności stawów;
- ocena natężenia bólu;
- ocena jakości życia;
- ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde);
- profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).

METODYKA

- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
- Badania jednoramienne (tylko jeśli nie zostaną odnalezione badania z grupą kontrolną);
- 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 pełnotekstowe (dopuszczono uwzględnienie w NMA wyników badań zakończonych, nieopublikowanych dla interwencji badanej pochodzących z rejestrów badań klinicznych)

---

## 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 [Wytyczne AOTMiT]*, rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

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

## 2. Metodyka

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

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rinvoq™ (UPA, upadacytytib) jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem [ChPL Rinvoq™].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją 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)* produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytytib), stosowanego w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym dla *ChPL Rinvoq™*. Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.

---

---

## 3.2. Definicja i klasyfikacja

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

Zależnie od obecności lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał (czynnika reumatoidalnego w klasie IgM<sup>1</sup> i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowym peptydom) odróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby [Szczeklik 2018].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 reumatoidalne zapalenie stawów określone jest kodem ICD-10: M 05 – serologiczne RZS oraz M 06 – inne postaci RZS [Klasyfikacja ICD-10].

## 3.3. Etiologia i patogenez

Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest do końca poznana. Przyjmuje się, że znaczącą rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego odgrywają:

- predyspozycje genetyczne (głównie obecność antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) klasy II). Występowanie choroby u krewnych pierwszego stopnia stwierdza się z częstością wynoszącą około 10-15%. Podłoże genetyczne ma istotne znaczenie w etiologii w 40-60% przypadków seropozytywnego RZS i w ok. 20% przypadków postaci seronegatywnej;
- czynniki środowiskowe i infekcje (otyłość, palenie papierosów);
- procesy autoimmunologiczne – nieustalony dotychczas czynnik (lub też kilka czynników) endogenny lub egzogenny zapoczątkowuje chorobę u osoby, u której stwierdzono predyspozycje genetyczne do rozwoju schorzenia [Trefler 2009, Symmons 2000, Szczeklik 2018].

Pierwotne miejsce wystąpienia zapalenia stanowi błona maziowa. Najważniejszym objawem jest waskularyzacja warstwy podwyściółkowej maziówki i proliferacja komórek synowialnych,

---

<sup>1</sup> immunoglobulina M

---

które mogą u chorych tworzyć aż 8-10 warstw (w warunkach prawidłowych obserwuje się 1-3 warstwy). Rozrostowi ulegają zarówno komórki fagocytykujące, jak i sekrecyjne. Hiperplazji komórek synowialnych towarzyszy rozrost i przerost kosmków błony maziowej. Inicjacja i podtrzymanie choroby związane jest z odpowiedzią limfocytów T (komórek pamięci), które uwalniają cytokiny – głównie interleukinę 2 (IL-2) i interferon gamma (IFN-gamma), aktywujące monocyty i makrofagi, uwalniając interleukinę 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa) oraz czynniki wzrostu. Dlatego też w naciekach zapalnych stwierdza się przewagę limfocytów T CD4<sup>2</sup> (pomocniczych) nad T CD8<sup>3</sup> (supresorowych) oraz występowanie komórek plazmatycznych. Nadżerki kostne powstają w miejscach połączenia chrząstki, okostnowego przyczepu [Szczeklik 2012].

### 3.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na klinicznych, immunologicznych i radiologicznych **kryteriach klasyfikacyjnych, opracowanych wspólnie przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. American College of Rheumatology) oraz EULAR**. Kryteria EULAR/ACR umożliwiają rozpoznanie RZS we wcześniejszej fazie choroby [Szczeklik 2018].

Kryteria podzielono na cztery grupy: zajęcie stawów, wyniki badań serologicznych, czas trwania objawów błony maziowej (np. ból, obrzęk, tkliwość) stawów zajętych klinicznie w chwili oceny chorego oraz wskaźniki ostrej fazy: białko C-reaktywne (CRP, ang. *C Reactive Protein*) oraz odczyn Biernackiego (OB – miara szybkości opadania czerwonych krwinek w osoczu w jednostce czasu). Jako zajęcie stawu określa się obrzęk lub tkliwość w trakcie badania wskazujące na zapalenie stawów, które można potwierdzić za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego i stawu śródstopno-paliczkowego I (są one typowo zajęte w chorobie zwyrodnieniowej stawów). RZS rozpoznaje się jeżeli chory uzyskał co najmniej 6 punktów według tych kryteriów [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2018].

<sup>2</sup> CD4, ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4

<sup>3</sup> CD8, ang. *cluster of differentiation 8* – antygen różnicowania komórkowego 8

Szczegółowy opis kryteriów zaprezentowano w poniższej tabeli. Przedstawione kryteria są przeznaczone dla chorych ocenianych po raz pierwszy.

**Tabela 1.**  
**Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów**

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Głuszko 2012, Jura-Półtorak 2011 i Szczeklik 2018

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

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

Aktualne kryteria w porównaniu z dotychczas obowiązującymi kryteriami ACR z 1987 roku, umożliwiają m. in. wczesne rozpoznanie choroby w okresie przednadżerkowym oraz określenie prawdopodobieństwa wystąpienia ryzyka przetrwałego lub nadżerkowego zapalenia stawów, co pozwala rozpocząć leczenie modyfikujące we wczesnym okresie choroby i zwiększa szansę osiągnięcia remisji [Jura-Półtorak 2011].

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonanie badań laboratoryjnych (OB, CRP, czynnik reumatoidalny, morfologia krwi z obrazem odsetkowym, aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT, ang. *alanine aminotransferase*) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate*

<sup>4</sup> RF, ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny

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

---

*aminotransferase*), proteinogram osocza) [Szczeklik 2012]. U chorych wykonuje się również badanie płynu stawowego (płyn stawowy u chorych na RZS jest jasny, nieco mętny, zawiera 50 000 leukocytów w 1 mm<sup>3</sup> (wartość prawidłowa ≤2 000/mm<sup>3</sup>), z czego 85% stanowią granulocyty (wartość prawidłowa <25%) [Kokot 2004, Szczeklik 2018].

**Badania obrazowe** stanowią ważny element diagnostyki reumatoidalnego zapalenia stawów. Obejmują one badanie radiologiczne, ultrasonografię (USG), rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) oraz tomografię komputerową (TK) [Szczeklik 2018]. Metodą z wyboru w diagnostyce i kontroli chorych na RZS pozostaje jednak radiografia konwencjonalna – ze względu na możliwość uwidocznienia zmian strukturalnych, a także powtarzalność metody i jej nieskomplikowany charakter. W praktyce klinicznej coraz częściej wykorzystuje się rezonans magnetyczny, ze względu na możliwość oceny zmian zapalnych w przebiegu RZS o wiele wcześniej niż za pomocą klasycznej radiografii [Sudoł-Szopińska 2017]. Metoda TK pozwala natomiast znacznie wcześniej wykryć zmiany destrukcyjne w stawach niż rentgenografia (RTG).

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

#### 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U ponad 50% osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w początkowym okresie choroby nie stwierdza się typowych zmian radiologicznych w stawach. Często RZS objawia się początkowo jedynie ogólnym osłabieniem, uczuciem zmęczenia, rozbicia, stanem podgorączkowym, poceniem się, spadkiem łaknienia i ubytkiem masy ciała [Jura-Półtorak 2011]. Ostry początek choroby obserwuje się u 10-15% chorych, wówczas objawy występują w ciągu kilku dni.

Wśród objawów RZS wyróżnia się:

- objawy charakterystyczne: ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, sztywność poranna o różnym czasie trwania;
  - objawy ogólnoustrojowe: stan podgorączkowy, ból mięśni, uczucie zmęczenia, brak łaknienia, niewielka utrata masy ciała;
  - zmiany w układzie ruchu: zapalenie stawów najczęściej symetryczne [Szczeklik 2018].
-



---

Typowe zmiany w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów mają charakter symetryczny i dotyczą głównie małych stawów dłoni. Najczęściej jako pierwsze zajęte są stawy śródrečno-palcowe, międzypaliczkowe bliższe, stawy kciuka oraz nadgarstka. Kolejnymi zajętymi stawami są stawy kolanowe, skokowe, barkowe, paluchowe oraz odcinek szyjny kręgosłupa i łokieć. Częstym objawem choroby jest występowanie sztywności porannej, której stopień nasilenia i czas trwania jest proporcjonalny do stadium zaawansowania choroby, co stanowi wskaźnik aktywności zapalenia. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi również do zmian pozastawowych, obejmujących m. in. zanik mięśni, zapalenie pochewek ścięgien i samych ścięgien, powstawanie guzków reumatoidalnych oraz zmian w narządach wewnętrznych, a do najczęstszych powikłań układowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów należą m. in. zapalenie naczyń, amyloidoza reaktywna, włóknienie płuc [Jura-Półtorak 2011].

Do najczęstszych objawów pozastawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów należą guzki reumatoidalne (występujące u około 25% chorych na RZS), zmiany w układzie krążenia (zapalenie osierdzia, miażdżyca i incydenty zakrzepowo-zatorowe, zmiany w mięśniu sercowym i na zastawkach, nadciśnienie płucne), zmiany w układzie oddechowym (guzki reumatoidalne w płucach, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików i włóknienie płuc), zmiany w narządzie wzroku (zapalenie twardówki i nadtwardówki, suche złuszczone zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena), powiększenie śledziony i powiększenie węzłów chłonnych [Rosławski 1991].

**Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów** jest indywidualny. Istnieją zarówno przypadki o dużej dynamice choroby, jak i przypadki o łagodnym i bardzo powolnym przebiegu. U 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok. 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. Jedynie u 10% chorych remisje są długotrwałe – kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg choroby jest epizodyczny (tzw. palindromiczny) lub samoograniczający się. Zaostrzenia choroby łączą się z nasileniem objawów klinicznych, zwiększeniem liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wydłużeniem czasu trwania sztywności porannej, zmniejszeniem wydolności czynnościowej oraz wzrostem OB i CRP [Rosławski 1991, Szczeklik 2018].

---

Według Steinbrockera w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów wyróżnia się cztery okresy kliniczne choroby. Szczegółowo opisane je w tabeli poniżej [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2018].

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Jura-Półtorak 2011 i Szczeklik 2018

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

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

Wskaźnik	Opis
Współczynnik stawowy Ritchiego (RAI) <sup>6</sup>	Współczynnik stawowy Ritchiego 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 [Jura-Półtorak 2011].
DAS	Jest stosowany do oceny aktualnej aktywności RZS. Do obliczenia indeksu DAS potrzebna jest znajomość takich parametrów, jak: liczba bolesnych stawów wliczona na podstawie współczynnika stawowego RAI (wartości od 0 do 78), liczba obrzękniętych stawów (wartości od 0 do 44) – gdzie ocenia się 10 stawów międzypaliczkowych bliższych, 10 stawów śródrečno-paliczkowych, 2 stawy nadgarstkowe, 2 stawy łokciowe, 2 stawy barkowe, 2 stawy kolanowe, 10 stawów śródstopno-paliczkowych, 2 stawy skokowe, 2 stawy mostkowo-obojczykowe i 2 stawy skroniowo-żuchwowe, oraz wartość OB, podaną w mm/godz., i ocena ogólnego stanu zdrowia lub ocena aktywności choroby dokonana przez chorego, wyrażona za pomocą skali VAS <sup>7</sup> (wartości od 0 do 100 w mm).

<sup>6</sup> RAI, ang. *Ritchie Articular Index* – współczynnik stawowy Ritchiego

<sup>7</sup> VAS, ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa

Wskaźnik	Opis
	<p>Wartość wskaźnika DAS można obliczyć podstawiając wszystkie wyżej wymienione parametry do wzoru:</p> $DAS = 0,56 \times \sqrt{(RAI)} + 0,065 \times \sqrt{(liczba\ obrzękniętych\ stawów)} + 0,33 \times \ln(OB) + 0,0072 \times (VAS)$ <p>Uzyskany w powyższy sposób wynik odzwierciedla aktywność choroby u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Zgodnie z wytycznymi EULAR, wyróżnia się następujące stopnie aktywności choroby, wyrażone indeksem DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duża aktywność choroby – DAS &gt;3,7</li> <li>• umiarkowana aktywność choroby – 3,7 &gt; DAS &gt;2,4</li> <li>• niska aktywność choroby – 2,4 &gt; DAS &gt;1,6</li> <li>• remisja choroby – DAS &lt;1,6 [Jura-Półtorak 2011].</li> </ul>
DAS28	<p>Stanowi uproszczoną wersję indeksu DAS. Wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego:</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 lub CRP;</li> <li>• ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, na podstawie skali VAS [Szczeklik 2018].</li> </ul> <p>Wskaźnik DAS28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby. Wyniki wskaźnika DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 punktu (pkt). <b>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,02 pkt.</b> [Ward 2015].</p> <p>Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane wskaźnikiem DAS28:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2,6 – remisja;</li> <li>• ≤3,2 – mała aktywność choroby;</li> <li>• &gt;3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby;</li> <li>• &gt;5,1 pkt. – duża aktywność choroby [Anderson 2012].</li> </ul> <p>Wskaźnik DAS28 został poddany walidacji z kryteriami radiologicznej oceny postępów choroby i funkcjonowaniem fizycznym (wskaźnikami Mallya, HAQ i siłą chwytu). Został on uznany za skuteczne narzędzie służące do oceny aktywności RZS [Fransen 2005, Wells 2009].</p>
DAS28 (CRP)	<p>Odmiana indeksu DAS28, gdzie zamiast parametru OB ocenia się stężenie białka C-reaktywnego we krwi. Wartość stężenia białka C-reaktywnego odpowiada krótszym zmianom aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, podczas gdy wartość OB odzwierciedla aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni [Jura-Półtorak 2011].</p>
SDAI	<p>Wskaźnik ten uwzględnia się te same stawy, co w przypadku DAS28, ale uzyskanie wyniku nie wymaga użycia kalkulatora. Wartość SDAI oblicza się sumując:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczbę obrzękniętych stawów;</li> <li>• ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 cm);</li> <li>• ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 cm);</li> <li>• stężenie CRP (0,1-10 mg/dl) [Szczeklik 2018, Skala SDAI].</li> </ul> <p>Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤3,3 – remisja;</li> <li>• ≤11 – mała aktywność choroby;</li> <li>• &gt;11 i ≤26 – umiarkowana aktywność choroby;</li> <li>• &gt;26 – duża aktywność choroby [Aletaha 2005, Anderson 2012, Szczeklik 2018].</li> </ul>
CDAI	<p>Kliniczny wskaźnik aktywności choroby (CDAI, ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>) obliczany jest jak SDAI tylko nie uwzględnia on CRP [Głuszko 2012].</p> <p>Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤2,8 – remisja;</li> </ul>

Wskaźnik	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤10 – mała aktywność choroby;</li> <li>• &gt;10 i ≤22 – umiarkowana aktywność choroby;</li> <li>• &gt;22 – duża aktywność choroby [Głuszko 2012].</li> </ul>
RADAI	<p>Wskaźnik aktywności choroby w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RADAI, ang. <i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity</i>) jest indeksem łączącym zarówno obecną, jak i retrospektywną aktywność choroby, ból, poranną sztywność oraz pomiar stawów. RADAI to krótki wiarygodny kwestionariusz, bardzo czuły w wychwytywaniu zmian aktywności choroby [Jura-Półtorak 2011]. W ramach kwestionariusza chorzy oceniają całkowitą aktywność choroby w czasie ostatnich 6 miesięcy, aktywność choroby w odniesieniu do liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, ból stawów, czas trwania porannej sztywności stawów i liczbę bolesnych stawów. Wskaźnik stanowi sumę punktów uzyskanych w wyniku odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariusza, podzieloną przez liczbę pytań [Fransen 2000].</p>

Zródło: opracowanie własne

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Przebieg RZS oraz odpowiedź na leczenie są indywidualnie zróżnicowane u poszczególnych chorych. Postęp choroby może być najszybszy w ciągu pierwszych lat jej trwania, a u części chorych przebieg i progresja zmian ma charakter ciągły. Należy zwrócić uwagę, iż na korzystne rokowanie, zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego, szczególny wpływ ma czas, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia odpowiedniego, najskuteczniejszego leczenia (tzw. okno terapeutyczne). U chorych z RZS czas ten wynosi 12 tygodni [Głuszko 2012, NICE 2018].

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 [Symmons 2000, Szczeklik 2012].

W ostatnich latach, z powodu rozpowszechnienia terapii biologicznych, a także odpowiednio szybkiego wdrożenia pierwszego leczenia, zwiększa się odsetek chorych z utrzymującą się niską aktywnością choroby, a co się z tym wiąże, niepełnosprawność będzie rozwijała się wolniej i u mniejszego odsetka chorych. U osób, które terapię rozpoczęły z opóźnieniem, obserwuje się istotnie szybszy postęp niepełnosprawności na przestrzeni 20 lat [Cross 2014, Gwinnutt 2017].

Nawracające zaostrzenia choroby zwiększają ryzyko uszkodzenia stawów, będących najczęstszym powikłaniem choroby, prowadzącym do upośledzenia funkcjonowania fizycznego oraz codziennych aktywności, odczuwania bólu i zmęczenia, niezdolności do pracy oraz obniżenia jakości życia. Nieodpowiednio dobrane leczenie zaostrza postęp choroby,

---

a w konsekwencji znacząco obciąża ekonomicznie i społecznie chorego oraz system opieki zdrowotnej [Bertin 2016, Taylor 2016, Gulacsi 2015].

Objawy związane z przebiegiem RZS mają niewątpliwy wpływ na funkcjonowanie fizyczne u chorych, szczególnie biorąc pod uwagę dyskomfort związany z odczuwanym bólem i zmęczeniem. U chorych obserwuje się gorsze wyniki w ocenie parametrów jakości życia w porównaniu z populacją osób zdrowych, o czym świadczą wyniki kwestionariusza oceny stanu zdrowia (HAQ) oraz wyniki oceniane w części dotyczącej funkcjonowania fizycznego krótkiego kwestionariusza oceny stanu zdrowia (SF-36, ang. *6-Item Short Form Health Survey*) [Cutolo 2014, Halls 2015, Taylor 2016].

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

- umiarkowana/ciężka aktywność choroby oceniona na podstawie złożonych wskaźników (po terapii ksLMPCh, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby);
- wysoki poziom wskaźników ostrej fazy (cytokin, zwłaszcza interleukiny 6 (IL-6), kinaz janusowych (JAK, ang. *Janus kinase*));
- duża liczba obrzękniętych stawów;
- wysokie miano autoprzeciwciał (RF i/lub ACPA);
- połączenie powyższych czynników;
- występowanie wczesnych nadżerek stawowych;
- niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma lekami z grupy ksLMPCh [Smolen 2017].

### **3.5.3. Monitorowanie postępu choroby**

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. Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz efektywność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii. Jest to niezwykle

---

istotne, gdyż długotrwale utrzymująca się wysoka aktywność choroby prowadzi do szybkiej degradacji stawów, rozwoju zmian radiologicznych, postępu zmian narządowych oraz ograniczenia sprawności fizycznej chorego [Jura-Półtorak 2011].

W tabeli poniżej scharakteryzowano parametry służące do monitorowania postępu RZS.

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

Wskaźnik	Opis
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	
DAS28	<p>Wyróżnia się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie wyrażone wskaźnikiem DAS28:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobra odpowiedź – zmiana aktywności o <math>\geq 1,2</math> pkt. przy małej aktywności choroby;</li> <li>• umiarkowana odpowiedź – 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 duża lub umiarkowana;</li> <li>• brak odpowiedzi – zmiana o <math>&lt;0,6</math> lub <math>&lt;1,2</math> pkt. i aktywność duża [Szczeklik 2018].</li> </ul> <p><b>MCID</b> (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica) <b>dla wskaźnika DAS28 dla populacji chorych na RZS wynosi 1,02</b> [Ward 2015].</p>
SDAI	<p>Za pomocą wskaźnika SDAI można określić odpowiedź na leczenie według następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobra odpowiedź (duża poprawa) – zmiana aktywności choroby o <math>&gt;21</math> pkt.;</li> <li>• umiarkowana odpowiedź (umiarkowana poprawa) – zmiana o 10-21 pkt.;</li> <li>• brak poprawy – zmiana o <math>\leq 9</math> pkt. [Szczeklik 2012].</li> </ul> <p>Wskaźnik SDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji z wskaźnikiem DAS28 o współczynniku korelacji liniowej Pearsona większym niż 0,9 [Aletaha 2005].</p>
ACR	<p>Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólna aktywność choroby w ocenie chorego;</li> <li>• ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza;</li> <li>• natężenie bólu w ocenie chorego;</li> <li>• stopień niesprawności;</li> <li>• poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).</li> </ul> <p>Poprawa kliniczna i remisja choroby jest również oceniana skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70% [Felson 1995].</p> <p><b>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20</b> [CADTH 2018].</p>
ACR/EULAR	<p>W celu określenia remisji RZS stosuje się przedstawione poniżej kryteria ACR/EULAR, które muszą być spełnione łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> <li>• stężenie CRP (mg/dl) <math>\leq 1</math> albo SDAI <math>\leq 3,3</math> [Felson 2011, Szczeklik 2012].</li> </ul>



Wskaźnik	Opis
<b>Ocena ogólnego stanu zdrowia chorego</b>	
Stopień sprawności fizycznej	<p>Stopień sprawności fizycznej oceniany jest zgodnie ze stopniami wydolności czynnościowej wg Steinbrockera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I – pełna wydolność, możliwość wykonywania wszystkich codziennych czynności bez większych trudności.</li> <li>• II – wydolność wystarczająca do wykonywania zwykłych czynności, mimo bólu jednego lub kilku stawów.</li> <li>• III – wydolność czynnościowa wystarczająca do pełnienia tylko niektórych elementarnych czynności życia codziennego, ewentualnie za pomocą odpowiednich urządzeń. Niemożliwość przygotowania posiłku i wychodzenia z domu bez opieki.</li> <li>• IV – unieruchomienie w łóżku albo na wózku z niezdolnością do samoobsługi (niezbędna pomoc innej osoby przy ubieraniu, odżywianiu, zabiegach toaletowych, poruszaniu się na wózku) [Szczeklik 2012, Wisłowska 2006].</li> </ul>
HAQ	<p>Ogólny stan zdrowia chorego oceniany jest za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia (HAQ). Kwestionariusz ten służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu [Azevedo 2015, Bruce 2003].</p> <p>Elementem służącym do oceny stopnia niepełnosprawności w ramach skali HAQ jest wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI, ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chory udziela odpowiedzi przyznając od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250). Wskaźnik HAQ-DI został poddany walidacji w licznych badaniach. Wielokrotnie wykazano również (poprzez porównanie z innymi instrumentami), że posiada trafność faszadową i treściową. <b>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> [Azevedo 2015, Bruce 2003].</p>
<b>Ocena zmian radiologicznych</b>	
mTSS <sup>8</sup>	<p>Zmiany radiologiczne oceniane w skali mTSS obejmują analizę obrazów RTG stóp i dłoni. Obecnie uznaje się tę skalę jako metodę zalecaną w przypadku oceny zmian u chorych z RZS, stosowaną w badaniach klinicznych oraz długookresowych badaniach obserwacyjnych [Skala mTSS].</p> <p>Metoda ta obejmuje ocenę każdej dłoni oddzielnie w obrębie 16 obszarów pod względem występowania nadżerek oraz 15 obszarów pod względem występowania zwężeń szpar stawowych. Ocena nadżerek i zwężeń szpar stawowych każdej ze stóp przeprowadzana jest na podstawie analizy 6 obszarów [Skala mTSS].</p> <p>Występowanie nadżerek w stawach dłoni ocenia się przyznając od 0 do 5 punktów dla każdego stawu. Wartość 0 oznacza brak nadżerek, natomiast wartość 5 – całkowite zajęcie powierzchni stawu. Maksymalnie można przyznać 80 punktów na każdą dłoń, uwzględniając ocenę 16 obszarów. Zwężenia szpar stawowych ocenia się w skali od 0 do 4 punktów dla każdego ze stawów, gdzie 0 oznacza prawidłową szparę stawową, a 4 oznacza całkowite zeszczywnienie kostne lub całkowite wyrównanie stawu. Maksymalnie można przyznać 60 punktów dla każdej dłoni [Skala mTSS].</p> <p>Ocena zmian w stawach stóp polega na przyznaniu od 0 do 10 punktów dla każdego stawu, przy czym każda ze stóp jest oceniana niezależnie od 0 do 5 punktów. Maksymalna punktacja dla nadżerek stawów każdej ze stóp wynosi 60 punktów. Zwężenie szpar stawowych stóp, jak</p>

<sup>8</sup> mTSS, ang. *van der Heijde-modified Total Sharp Score* – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde

Wskaźnik	Opis
	<p>w przypadku dłoni, również oceniana jest w punktacji od 0 do 4. Maksymalnie przyznaje się 24 punkty dla każdej stopy [Skala mTSS].</p> <p>Zaleca się, aby ocenę radiograficzną przeprowadzało 2 niezależnych lekarzy radiologów, a ostateczna punktacja stanowiła średnią dwóch ocen. Maksymalna ocena wszystkich nadżerek stawowych dłoni i stóp może wynieść 280 punktów, a ocena zwężeń szpar stawowych 168 punktów. Łącznie chory może otrzymać od 0 do 448 punktów w skali mTSS [Skala mTSS].</p>
<b>Ocena nasilenia bólu</b>	
VAS	<p>Skala VAS stosowana jest w celu określenia intensywności bólu. Skala ta składa się z poziomej lub pionowej linii o wartościach od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 ból trudny do zniesienia [Hawker 2011].</p> <p>Zaobserwowano wysoką rzetelność powtarzalności testu (ang. <i>test-retest reliability</i>), która jest jednak nieznacznie wyższa wśród piśmiennych chorych na RZS. Pod względem trafności teoretycznej (ang. <i>construct validity</i>) skalę VAS uznano za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji z pięciopunktową skalą opisową i skalą VAS w odniesieniu do chorych na choroby reumatyczne (stopień korelacji wynosi odpowiednio: 0,71-0,78 oraz 0,62-0,91). <b>W przypadku chorych na RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS</b> [Hawker 2011].</p>
NRS <sup>9</sup>	<p>Skala NRS służy do pomiaru intensywności bólu u dorosłych, w tym u osób z chronicznym bólem spowodowanym chorobami reumatycznymi. Najczęściej stosowana jest skala oceniająca nasilenie bólu od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy wyobrażalny ból [Hartrick 2003, Hawker 2011].</p> <p>Jeżeli chodzi o trafność teoretyczną (ang. <i>construct validity</i>) skalę NRS uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą VAS u chorych na choroby reumatyczne i inne schorzenia, cechujące się przewlekłym bólem. Wysoką rzetelność powtarzalności (ang. <i>test-retest reliability</i>) zaobserwowano zarówno wśród piśmiennych, jak i niepiśmiennych chorych na RZS. <b>Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 2 punkty lub o 30% w skali NRS</b> [Hartrick 2003, Hawker 2011].</p>
<b>Ocena jakości życia</b>	
SF-36	<p>Ocena jakości życia często przeprowadzana jest za pomocą kwestionariusza SF-36. Poniższy opis dotyczy polskiej wersji kwestionariusza, która została zwalidowana w grupach chorych kardiologicznych oraz chorych leczonych w Klinice Nerwic w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Pytania w nim zawarte pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 [Tylka 2009].</li> </ul> <p>Powyższe wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną oraz psychiczną. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 ww. wskaźników. Wskaźnik ogólnej jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Punktacja została przedstawiona poniżej:</p>

<sup>9</sup> NRS, ang. *Numerical Rating Scale* – skala numeryczna



Wskaźnik	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymiar fizyczny jakości życia – wskaźniki: I, II, IV, VIII; maksymalna liczba punktów: 103;</li> <li>wymiar psychiczny jakości życia – wskaźniki: III, V, VI, VII; maksymalna liczba punktów: 68;</li> <li>indeks ogólnej jakości życia (obejmuje wszystkie wskaźniki) – maksymalna liczba punktów: 171 [Tylka 2009].</li> </ul>
<p>FACIT<sup>10</sup></p>	<p>Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na RZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych).</p> <p>Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych w samodzielnie wykonywanej przez chorego ocenie nasilenia zmęczenia oraz jego wpływu na codzienne aktywności. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego [Kwestionariusz FACIT-F].</p> <p><b>Za klinicznie istotną uznano zmianę wyniku kwestionariusza FACIT-F o <math>\geq 3,56</math> pkt względem wartości początkowej [Smolen 2016].</b></p>

Źródło: opracowanie własne

W monitorowaniu stanu klinicznego chorych pomocne są również oznaczenia aktywności aminotransferaz we krwi w celu oceny funkcji wątroby, stężenia kwasu moczowego i kreatyniny we krwi – jako wskaźników wydolności nerek oraz aktywności kinazy kreatynowej we krwi, jako wskaźnika uszkodzenia miocytów w przebiegu współistniejącego zapalenia mięśni. Ocena funkcji wątroby i nerek u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów jest niezbędna, ponieważ wiele stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby ma silne działanie hepato- i nefrotoksyczne [Jura-Półtorak 2011].

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w zależności od populacji waha się od 0,5% do 1,5%. W Ameryce Północnej oraz państwach Europy Północnej, częstość występowania zachorowań na RZS szacuje się na 20-50 przypadków na 100 000 osób, natomiast zapadalność szacuje się na 3-5 przypadków na 100 000 osób. W skali globalnej wzrost chorobowości wystandaryzowanej w stosunku do wieku odnotowanej dla roku 2017 w porównaniu do roku 1990 wynosiła 7,4%. Wzrost zapadalności oszacowano na 8,2% [Safiri 2019]. Przyjmuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób.

<sup>10</sup> FACIT, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych

Największa zapadalność na reumatoidalne zapalenie stawów przypada na 4. i 5. dekadę życia. Obecnie szacuje się, że ok. 80% zachorowań na RZS rozwija się między 35. a 50. rokiem życia, przy czym kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni, jednak w przypadku RZS o początku w starszym wieku proporcja zachorowań u obu tych płci zbliża się do wartości 1:1. [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2018]. W populacji >55. roku życia częstość występowania RZS szacuje się na około 2%, co stanowi ogółem około 1/5-1/3 przypadków chorych na RZS [Targońska-Stępnik 2019].

W Polsce co roku notuje się od 8 do 16 tysięcy nowych zachorowań na RZS [Koligat 2014]. W 2016 r. liczba chorych z postawioną diagnozą RZS sprawozdawanych w ramach NFZ wyniosła 251 549 [RoActerma AWA 2017]. W 2017 roku w krajach 8MM<sup>11</sup> odnotowano 372 519 zdiagnozowanych przypadków RZS. Zgodnie z prognozami do 2027 r. liczba ta wzrośnie do 412 958, przyjmując roczną stopę wzrostu (AGR, ang. *Annual Growth Rate*) na poziomie 1,09% [GRAEFR 2019/2027].

Ryzyko wystąpienia RZS dla rodzeństwa osoby chorej na RZS wynosi 4%. W przypadku krewnych pierwszego stopnia, takich jak rodzice czy dziecko, ryzyko to wzrasta do 4,7%, a w stosunku do krewnych drugiego stopnia maleje do 1,9% [Tatara 2015].

Częstość występowania RZS oraz poziom zapadalności na tą chorobę skorelowany jest ze zróżnicowaniem terytorialnym. W Europie czy Ameryce rozpowszechnienie RZS jest większe niż w krajach azjatyckich czy afrykańskich. W ciągu 2 lat od rozpoznania choroby pojawiają się destrukcje stawowe, które w sposób istotny powodują ograniczenie funkcjonowania chorych. 5-letni czas trwania choroby powoduje 50% utratę zdolności do pracy. Po 10 latach niepełnosprawność jest niemal całkowita [Koligat 2014].

U chorych na RZS umieralność jest od 1,5 do 1,6 razy większa niż w populacji ogólnej [Molina 2015]. Ryzyko zgonu powiązane jest z występowaniem schorzeń współistniejących i tak w przypadku schorzeń układu krążenia wynosi 1,60, układu oddechowego 1,43, nowotworu 2,0 i depresji 1,35. Umieralność uzależniona jest w dużym stopniu od aktywności RZS

---

<sup>11</sup> 8MM ang. *8 Major Markets* – 8 głównych rynków świata: USA, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania, Japonia i Australia

---

---

i u chorych z dużą aktywnością choroby (DAS28 >5,2) jest prawie 2,5 krotnie większa niż u chorych z małą aktywnością choroby (DAS28 <3,2) [Ogólnopolski program profilaktyki].

Szczegółowe obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostały zaprezentowane w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszego raportu.

### **Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą**

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najszerzej rozpowszechnionych chorób układu ruchu. Czynniki bezpośrednio związanymi z chorobą, wykazującymi najistotniejszy wpływ na obniżenie jakości życia chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów są niepełnosprawność, uciążliwy ból, aktywność choroby, zmiany pozastawowe, a także powikłania układowe. Ograniczenie wydolności funkcjonalnej wpływa na integralne dziedziny życia chorego (pracę zawodową, wypoczynek, wzajemne relacje w rodzinie, zaspokajanie potrzeb fizjologicznych). Ból należy do pierwszych sygnałów zapalenia stawów. Zwykle występuje w spoczynku, nasila się przy ucisku i podczas ruchu. Powoduje ograniczenie wykonywania ruchów, w związku z tym dochodzi do pogłębionej niepełnosprawności, która odbierana jest przez chorych jako trudność w przejawianiu pełnej aktywności życiowej w kontekście społecznym [Koligat 2014].

Ból towarzyszący chorobie przyczynia się do niepokoju chorego, drażliwości, wyczerpania, koncentracji na objawach chorobowych. Natomiast stale pogłębiające się inwalidztwo wywołuje zmiany w psychice, będące reakcją na przewlekłą chorobę połączoną ze znacznym bólem, prowadzącą do zmiany wyglądu zewnętrznego, postępującego inwalidztwa, a często do przekreślenia ambicji i planów życiowych. U wielu chorych stwierdza się reakcje nerwicowe neurasteniczne, rzadziej depresyjne oraz zmiany osobowości. Często rozwija się poczucie zupełnej zależności od otoczenia [Rosławski 1991, Sierakowska 2013].

Na jakość życia chorych na RZS wpływają nie tylko dolegliwości bólowe, ale również tolerancja leczenia i występowanie działań niepożądanych po stosowanych lekach. Dodatkowo specyfika choroby, a także jej przewlekły charakter wpływają w sposób negatywny na stan emocjonalny chorego, co w perspektywie długoterminowej znajduje pośrednie odzwierciedlenie w powodzeniu terapii [Koligat 2014].

---

---

Co czwarta osoba chora na RZS prawdopodobnie wymaga leczenia operacyjnego na skutek zniszczenia m.in. dużego stawu, np. kolanowego. Po pięciu latach choroby, 50% chorych traci zdolność do wykonywania pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100% [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2012].

W całkowitych kosztach ponoszonych przez społeczeństwo z tytułu leczenia i opieki nad osobami z reumatoidalnym zapaleniem stawów uwzględnia się koszty bezpośrednie (hospitalizacji, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, programów terapeutycznych oraz koszty innych leków stosowanych w terapii RZS). Jednak w strukturze kosztów całkowitych dominują koszty pośrednie, ponoszone z tytułu niezdolności do pracy, zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji. Uważa się, że koszty związane z inwalidztwem i utratą pracy są zdecydowanie wyższe od kosztów bezpośrednich związanych z chorobą. Szacuje się, iż całkowity koszt leczenia chorego z RZS w Polsce wynosi 3720 euro rocznie i stanowi 28% średniej europejskiej. Koszty społeczne natomiast stanowią w Polsce 46% całkowitych kosztów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [Koligat 2014].

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

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

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia chorych z RZS**

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 15 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany w języku polskim. Przedstawiono najbardziej aktualne wytyczne kliniczne tj. opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku.

---

## Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>12</sup>	Rok wydania	Cel
EULAR	2017 [EULAR 2017]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem LMPCh <sup>13</sup>
ACR	2015 [ACR 2015]	Leczenie chorych na RZS
NICE	2018 <sup>14</sup> [NICE 2018] oraz 2010, 2011, 2012, 2016a, 2016b, 2017 i 2017a [NICE 2010, NICE 2011, NICE 2012, NICE 2016a, NICE 2016b, NICE 2017 i NICE 2017a]	Leczenie chorych na RZS
GSR	2014 [GSR 2014]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem LMPCh
SFR	2018 [SFR 2018], 2014 [SFR 2014]	Postępowanie u chorych na RZS
BSR/BHPR	2013 [BSR/BHPR 2013]	Terapia tocilizumabem (TOC) u chorych na RZS
CRA	2012 [CRA 2012]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem LMPCh

## Wytyczne polskie

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

Polskie zalecenia terapeutyczne zostały utworzone w oparciu o wytyczne EULAR z 2010 roku. Zalecenia wydane przez EULAR zostały zaktualizowane w 2017 roku. Dlatego też polskie zalecenia należy traktować z ograniczeniem co do ich aktualności. Świadczy o tym także uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 8 lutego 2017 roku w sprawie przystąpienia do opracowania nowych rekomendacji postępowania

<sup>12</sup> BSR/BHPR, ang. *British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjcy Specjaliści ds. Reumatologii; CRA, ang. *Canadian Rheumatology Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; 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>13</sup> LMPCh, leki modyfikujące przebieg choroby

<sup>14</sup> w wytycznych wydanych przez NICE w 2015 roku (aktualnie zaktualizowanych w 2018), odwoływano się do rekomendacji finansowych wydanych dla terapii biologicznymi LMPCh (bLMPCh, ang. *biologic DMARDs*) w oddzielnie opublikowanych dokumentach, dlatego też w celu zaprezentowania pełnych zaleceń NICE, włączono również 6 dokumentów wydanych przez NICE w latach 2010-2017

diagnostyczno-terapeutycznego w wybranych, najczęściej spotykanych chorobach reumatycznych, z uwzględnieniem m.in. najnowszych rekomendacji EULAR [UZGPTR 2017].

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

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

**W przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego po zastosowaniu pierwszego ksLMPCh**, u chorych z brakiem czynników złego rokowania, zalecane jest przez większość organizacji **podanie innego lub dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy. U chorych ze złym rokowaniem<sup>15</sup> zaleca się dołączenie do terapii leku z grupy bLMPCh** lub terapii celowanymi syntetycznymi LMPCh (csLMPCh): baricytytib (BAR) lub tofacytytib (TOF).

**W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie MTX i/lub innymi ksLMPCh** (z lub bez GKS) **zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznej** lekami z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów, innymi bLMPCh o odmiennym mechanizmie działania lub csLMPCh skojarzonymi z MTX. Jako zalecane bLMPCh wymieniane są adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF),

---

<sup>15</sup> według wytycznych EULAR 2017 do czynników złego rokowania należą m.in.: umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby (pomimo leczenia ksLMPCh), wysoki poziom markerów zapalnych, wysoki poziom autooprzeciwciał RF i/lub ACPA, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków ksLMPCh.

---



---

tocilizumab (TOC), abatacept (ABA) oraz rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*). Rytuksymab wymieniany jest w wytycznych EULAR 2017, SFR 2018, SFR 2014 oraz CRA 2012, natomiast jego zastosowanie jest ograniczone przez niektóre wytyczne wyłącznie do chorych z przeciwwskazaniami do stosowania innych bLMPCh (SFR 2014) lub u chorych ze stwierdzoną obecnością czynnika reumatoidalnego (CRA 2012). Spośród bLMPCh w pierwszej kolejności zaleca się podawanie inhibitorów TNF-alfa (ACR 2015, CRA 2012). Terapie bLMPCh zaleca się stosować w skojarzeniu z MTX, jednakże takie leki jak: ADA, ETA, CERT i TOC dopuszczone są również do stosowania w monoterapii (NICE 2016b, GSR 2014). Dodanie do ksLMPCh terapii bLMPCh zalecane jest przede wszystkim u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy ksLMPCh (GSR 2014, CRA 2012).

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

Według wytycznych ELUAR, brak jest obecnie dowodów naukowych pozwalających na jednoznaczne określenie warunków kontynuowania lub **zakończenia leczenia u chorych**, u których stwierdzono remisję (uzyskanie wyniku wskaźnika SDAI  $\leq 3,3$  pkt lub remisję wg Boolean'a definiowaną jako redukcję objawów choroby do stwierdzenia występowania u chorego  $\leq 1$  tkliwego stawu,  $\leq 1$  obrzękniętego stawu, redukcję stężenia CRP  $\leq 1$  mg/dl oraz uzyskanie wyniku wg ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego  $\leq 1$  pkt (w skali od 0-10 punktów) [ACR 2011]). Zaleca się, aby ewentualne zakończenie terapii rozważać jedynie w przypadku uzyskania utrwalonej remisji, definiowanej jako remisja utrzymująca się przez kilka miesięcy (zalecenia polskie z 2012 roku odnoszą się do 12 miesięcy).

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

---

**Tabela 5.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z RZS**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
<b>Chorzy po ustaleniu rozpoznania</b>		
<i>EULAR 2017</i>	<b>MTX</b>	MTX zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A] Zaleca się szybkie osiągnięcie dawki 25-30 mg, utrzymane przez 8-12 tygodni, razem z suplementacją kwasu foliowego.
<i>ACR 2015</i>		Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii (z lub bez GKS) względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – umiarkowana/wysoka (terapia 2/3 lekami); Poziom rekomendacji – warunkowa] Chorzy z RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem tofacytyribu lub względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – wysoka/umiarkowana (tofacytyrib / terapia skojarzona); Poziom rekomendacji – warunkowa]
<i>NICE 2018</i>		Monoterapię MTX zaleca się jako terapię I wyboru tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia uporczywych objawów. Należy zwiększać dawkę zgodnie z tolerancją.
<i>GSR 2014</i>		MTX w dawce 15 mg/tydzień zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1]
<i>SFR 2018</i>		MTX zalecany jako terapia I wyboru. Dawka początkowa wynosi co najmniej 10 mg/tydzień. Optymalną dawkę należy osiągnąć w czasie maksymalnie 4-8 tygodni. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
<i>SFR 2014</i>		MTX zalecany jako terapia I wyboru. Optymalną dawkę należy osiągnąć w czasie maksymalnie 4-8 tygodni. [Siła dowodów – A]
<i>CRA 2012</i>		MTX zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do chorego. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – A]. Lek należy podawać doustnie (p.o., łac. <i>per os</i> ), a dawkowanie należy stopniowo zwiększać w celu szybkiego osiągnięcia maksymalnej dawki 25 mg/tydzień. W przypadku przeciwwskazania do stosowania p.o., lek należy podać parenteralnie. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A] MTX powinien stanowić lek podstawowy w przypadku terapii skojarzonej z innym ksLMPCh, jeżeli nie występują przeciwwskazania do jego stosowania. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]
<i>Zalecenia polskie 2012</i>		MTX zalecany jako terapia I wyboru (p.o. w dawce 20-30 mg, dawkowanie początkowe: 10-15 mg/tydzień, z zalecaną suplementacją kwasu foliowego 5 mg/tydzień).



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
NICE 2018	Inne leki z grupy ksLMPCh (LEF, SSZ, sole złota)	Zaleca się rozważenie zastosowania alternatywnie do MTX: LEF lub SSZ jako terapii I wyboru tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia uporczywych objawów. Należy zwiększać dawkę zgodnie z tolerancją.
EULAR 2017		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 2018		LEF lub SSZ stanowi odpowiednią alternatywę w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub wczesnej nietolerancji MTX u chorych wcześniej nieleczonych ksLMPCh [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
SFR 2012		LEF lub SSZ stanowi odpowiednią alternatywę w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub wczesnej nietolerancji MTX. [Siła dowodów – A]
Zalecenia polskie 2012		Zalecane ksLMPCh 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 ksLMPCh jest zalecane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu.
NICE 2018	Terapia skojarzona ksLMPCh	Zalecane jest skojarzenie dodatkowego leku z grupy LMPCh (doustny MTX, LEF, SSZ lub HCQ) w połączeniu ze zwiększeniem dawki, w przypadku gdy cel leczenia (remisja lub niska aktywność choroby) nie został osiągnięty pomimo zwiększania dawki.
CRA 2012		Terapię skojarzoną kilkoma lekami ksLMPCh 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 ksLMPCh. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – A]
CRA 2012	bLMPCh	Stosowanie bLMPCh z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych ksLMPCh 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		Należy rozważyć HCQ w leczeniu pierwszego rzutu jako alternatywę dla doustnego MTX, LEF lub SSZ w przypadku łagodnej lub palindromicznej choroby.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Zalecenia polskie 2012	Leki przeciwmalaryczne	Leki przeciwmalaryczne: chlorochina p.o. (250 mg/dobę, przez 5 dni w tygodniu), hydroksychlorochina p.o. (200 mg/dobę) mogą mieć zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania ksLMPCh oraz u chorych z niewielkim nasileniem choroby.
EULAR 2017	GKS	Krótkotrwałą terapię GKS można rozważyć u chorych w momencie rozpoczynania lub zmiany ksLMPCh (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 ksLMPCh. [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2018		GKS (p.o., domięśniowo lub dostawowo) jako krótkoterminowa terapia dodana do leczenia skojarzonego MTX + inny lek z grupy LMPCh lub jako terapia dodana w przypadku zaostrzeń choroby. Rozważyć krótkotrwałe leczenie pomostowe GKS (doustne, domięśniowe lub dostawowe) podczas rozpoczynania leczenia nowym konwencjonalnym LMPCh.
GSR 2014		GKS (niskie do umiarkowanie wysokie dawki) zalecane są jako terapia dodana do indukcyjnej terapii ksLMPCh. [Siła dowodów – 1]
SFR 2018		GKS mogą być dodatkowo zastosowane doustnie lub pozajelitowo w ramach terapii pomostowej w czasie gdy terapia LMPCh nie osiągnęła pełnego efektu. GKS powinny być stosowane w możliwie najmniejszych dawkach, nie dłużej niż przez 6 miesięcy [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – B]
SFR 2014		GKS mogą być dodatkowo zastosowane w ramach terapii pomostowej w czasie gdy terapia LMPCh 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 LMPCh. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji A] GKS mogą stanowić opcję w leczeniu zaostrzeń choroby, w ramach terapii pomostowej w czasie gdy terapia LMPCh 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.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
<b>Chorzy po niepowodzeniu ksLMPCh</b>		
<i>EULAR 2017</i>	<b>ksLMPCh</b>	Inne leki z grupy ksLMPCh (zmiana leku lub terapia dodana) zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem I leku ksLMPCh u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]
<i>ACR 2015</i>		Terapia skojarzona z innymi ksLMPCh (z lub bez MTX) zalecana u chorych z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – niska] lub u chorych z RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej] [Poziom rekomendacji – silna]
<i>GSR 2014</i>		Terapia skojarzona z innymi ksLMPCh (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.
<i>SFR 2018</i>		Inne leki z grupy ksLMPCh (zmiana leku – LEF/SSZ lub terapia dodana – MTX/SSZ/hydroksychlorochina) zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem I leku ksLMPCh u chorych z brakiem czynników złego rokowania. Jeśli ta strategia zawodzi lub jest przeciwwskazana, należy rozważyć zastosowanie terapii celowanej (opartej na bLMPCh lub csLMPCh). [Siła dowodów – 1b; Poziom rekomendacji - A]
<i>SFR 2014</i>		Inne leki z grupy ksLMPCh (zmiana leku – LEF/SSZ lub terapia dodana – MTX/SSZ/hydroksychlorochina) zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem I leku ksLMPCh u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – D]
<i>Zalecenia polskie 2012</i>		U chorych, u których nie występują czynniki złego rokowania, powinno się zastosować kolejny ksLMPCh lub rozpocząć leczenie skojarzone (z lub bez GKS). Zalecane ksLMPCh: MTX, LEF, SSZ, sole złota (lek Tauredon®).
<i>EULAR 2017</i>	<b>bLMPCh +ksLMPCh</b>	U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bLMPCh z ksLMPCh. [Siła dowodów – 1a/1b; Poziom rekomendacji – A] Za terapie standardowo podawane chorym w praktyce klinicznej uznaje się bLMPCh. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D] Zalecane bLMPCh: inhibitory TNF-alfa (ADA, CERT, ETA, GOL, INF), ABA, TOC, RTX.
<i>NICE 2016b</i>		ABA, ADA, ETA, INF, CERT, GOL lub TOC jest zalecany jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z MTX, w leczeniu chorych z ciężkim nasileniem RZS (DAS28 >5,1) i niepowodzeniem terapii skojarzonej leków ksLMPCh. ADA, ETA, CERT i TOC mogą być stosowane w monoterapii, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby po 6 miesiącach.
ACR 2015		<p>bLMPCh – inhibitory TNF-alfa lub leki o innym mechanizmie działania (z lub bez MTX) – zalecane w przypadku niepowodzenia monoterapii ksLMPCh [Siła dowodów – niska (chorzy z wczesnym RZS &lt;6 miesięcy od rozpoznania) lub umiarkowana do bardzo niskiej (chorzy z RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania); Poziom rekomendacji – silna];</p> <p>Chorzy z wczesnym RZS (&lt;6 miesięcy od rozpoznania): preferowana terapia inhibitorami TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacyty nibu w monoterapii (z lub bez MTX). [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
GSR 2014		<p>Zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bLMPCh z ksLMPCh, u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ze złym rokowaniem [Siła dowodów – 5];</li> <li>• po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy ksLMPCh w monoterapii lub w skojarzeniu [Siła dowodów – 1].</li> </ul> <p>Rozpatrywane leki bLMPCh: ABA, ADA, CERT, ETA, GOL, INF, TOC. W przypadku przeciwwskazań do MTX, ADA, CERT 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 2018		<p>U chorych z niewystarczającą odpowiedzi ą lub nietolerancją na metotreksat I należy zoptymalizować leczenie. U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenie csLMPCh lub bLMPCh, w tym inhibitory TNF-alfa, ABA, inhibitorów szlaku IL-6, inhibitorów JAK lub w szczególnych okolicznościach RTX. [Siła dowodów – Ib; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Zaleca się leczenie skojarzone bLMPCh z MTX. [Siła dowodów Ia; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Zaleca się leczenie skojarzone csLMPCh z MTX [Siła dowodów - Ib; Poziom rekomendacji – A]</p>
SFR 2014		<p>U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego ksLMPCh z bLMPCh – inhibitory TNF-alfa, ABA, TOC lub RTX. [Siła dowodów – D]</p> <p>RTX zalecany jest jedynie w przypadku przeciwwskazań do innych bLMPCh.</p> <p>Zaleca się leczenie skojarzone bLMPCh 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>bLMPCh zalecane są u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieskutecznie leczonych ksLMPCh w monoterapii, z wysoką aktywności ą choroby i występowaniem czynników złego rokowania – preferowane inhibitory TNF-alfa [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A];</li> </ul>

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 ksLMPCh (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 bLMPCh. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Zaleca się stosowanie bLMPCh 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		Zaleca się bLMPCh w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: inhibitorami TNF-alfa: ADA podskórnie (s.c., łac. <i>subcutaneous</i> ) (40 mg co drugi tydzień), CERT s.c. (400 mg 0. i 2. tyg., następnie co 4 tyg.), ETA s.c. (50 mg/tydzień), GOL s.c. (50 mg/miesiąc), INF dożylnie (i.v., łac. <i>intravenous</i> ) (3 mg/kg/tydzień w 0., 2., 6. tyg., następnie co 8 tyg.; wyłącznie w skojarzeniu z MTX) u chorych ze złym rokowaniem.
NICE 2017	csLMPCh +ksLMPCh	U chorych z ciężkim nasileniem choroby (DAS28 >5,1 pkt) rekomenduje się terapię BAR w skojarzeniu z MTX. BAR może być stosowany w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej odpowiedzi wg kryteriów EULAR po 6 miesiącach leczenia.
NICE 2017a		U chorych z wysoką aktywnością choroby (DAS28 >5,1 pkt) rekomenduje się TOF w skojarzeniu z MTX lub monoterapii.
EULAR 2017		U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego csLMPCh z ksLMPCh. Zalecane csLMPCh: baricyty nib, tofacyty nib. [Siła dowodów – 1b; Poziom rekomendacji – A] Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że skuteczność BAR względem inhibitorów TNF-alfa może być wyższa.
ACR 2015		csLMPCh – tofacyty nib (z lub bez MTX) – w przypadku niepowodzenia monoterapii ksLMPCh [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – silna] – chorzy z RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania.
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 bLMPCh. [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 bLMPCh/csLMPCh</b>		
NICE 2017	csLMPCh +ksLMPCh	U chorych z ciężkim nasileniem choroby (DAS28 >5,1 pkt) oraz z przeciwwskazaniami do stosowania RTX, rekomenduje się terapię BAR w skojarzeniu z MTX. BAR może być stosowany w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.

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.
NICE 2017a		U chorych z wysoką aktywnością choroby (DAS28 <5,1 pkt) rekomenduje się TOF w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii, jeśli niemożliwe jest zastosowanie RTX.
EULAR 2017	bLMPCh / csLMPCh	<p>W przypadku niepowodzenia bLMPCh/csLMPCh zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alternatywnego bLMPCh: ADA, CERT, ETA, GOL, INF, ABA, TOC, RTX;</li> <li>• alternatywnego csLMPCh: tofacytynib, baricytynib.</li> </ul> <p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa można rozważyć zastosowanie innego leku z tej grupy. W przypadku nieskuteczności 2 inhibitorów TNF-alfa należy rozpocząć terapię lekiem o odmiennym mechanizmie działania. [Siła dowodów – 1a/5 (bLMPCh/csLMPCh); Poziom rekomendacji – A/D (bLMPCh/csLMPCh)]</p>
ACR 2015	ksLMPCh + bLMPCh	Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa – zaleca się skojarzenie 1 lub 2 leków z grupy ksLMPCh z bLMPCh (inhibitory TNF-alfa) względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa. [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna]
		Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w monoterapii – preferowany inny niż TNF-alfa bLMPCh (z lub bez MTX):
	bLMPCh / csLMPCh + ksLMPCh	<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowany inny bLMPCh 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 bLMPCh 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 bLMPCh 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 bLMPCh inny niż inhibitor TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytynibu;</li> <li>• przy utrzymującej się nieskuteczności – tofacytynib (z lub bez MTX) względem kolejnego inhibitora TNF-alfa. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
GSR 2014	csLMPCh + bLMPCh	W przypadku niepowodzenia 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zastosowanie alternatywnego inhibitora TNF-alfa lub innego leku bLMPCh: ABA, RTX lub TOC z MTX. [Siła dowodów – 2] Rozpatrywane leki bLMPCh: ABA, RTX, inhibitory TNF-alfa, TOC. W przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, ETA, CERT lub TOC można zastosować w monoterapii.
GSR 2014	Inne LMPCh / immunoterapie	W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do powszechnie zalecanych leków, należy rozważyć u chorych zastosowanie innych leków z grupy LMPCh lub terapii immunologicznych. [Siła dowodów – 5]
SFR 2018	ksLMPCh + bLMPCh	W przypadku niepowodzenia bLMPCh lub csLMPCh zaleca się zastosowanie alternatywnego bLMPCh lub csLMPCh. 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 – 1a/5 (bLMPCh/csLMPCh); Poziom rekomendacji – A]
SFR 2014		W przypadku niepowodzenia bLMPCh zaleca się zastosowanie alternatywnego bLMPCh. W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa można rozważyć zastosowanie innego leku z tej grupy lub terapię lekiem o odmiennym mechanizmie działania. [Siła dowodów – A]
CRA 2012	ksLMPCh + bLMPCh	W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa stosowanego w monoterapii, zaleca się dodanie MTX do terapii. [Siła dowodów – II; Poziom rekomendacji – B]
		W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa [Siła dowodów – I/II; Poziom rekomendacji – B];</li> <li>• innego leku bLMPCh (ABA, TOC, RTX) [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – B].</li> </ul>
		W przypadku nieskuteczności leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się stosowanie: <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>
	W przypadku nieskuteczności 2 leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się zmianę na bLMPCh o odmiennym mechanizmie działania: ABA, RTX lub TOC. [Siła dowodów – II/IV; Poziom rekomendacji – C]	
	Inne leki LMPCh / leki eksperymentalne	W przypadku nieskuteczności ABA, TOC lub RTX rozważyć należy zmianę na inny lek z grupy bLMPCh lub na ksLMPCh uprzednio niestosowane lub rozpoczęcie terapii eksperymentalnej. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Zalecenia polskie 2012	bLMPCh + ksLMPCh	<p>W przypadku nieskuteczności bLMPCh zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>alternatywnego inhibitora TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: ADA, CERT, 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 ksLMPCh), 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>
NICE 2010/ NICE 2011/ NICE 2012/ NICE 2016a		<p>RTX+MTX zalecany jest w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa u chorych z ciężką aktywnością choroby (terapia nie częściej niż co 6 miesięcy, kontynuowana tylko w przypadku poprawy w skali DAS28 o co najmniej 1,2 pkt).</p> <p>Inhibitory TNF-alfa (ADA, CERT, INF, GOL lub ETA), ABA 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.</p> <p>ADA, CERT lub ETA są zaleca do stosowania w monoterapii w przypadku, gdy terapia RTX+MTX jest niemożliwa z uwagi na przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez MTX.</p> <p>ABA, ADA, CERT, ETA, INF powinny być stosowane jedynie przy uzyskaniu odpowiedniej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii.</p>
ACR 2015	GKS	<p>Chorzy z RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie krótkoterminowej terapii GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby / rzutów choroby, pomimo stosowania ksLMPCh czy bLMPCh. [Siła dowodów – umiarkowana do wysokiej / bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
NICE 2018		<p>Długoterminowe stosowanie GKS można rozważyć jedynie w przypadku rozważenia ryzyka z tym związanego i przy braku innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania (w tym bLMPCh i csLMPCh).</p>
<b>Chorzy po uzyskaniu remisji / odpowiedzi na leczenie</b>		
EULAR 2017	LMPCh	<p>Stopniowe odstawienie leków bLMPCh zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, po odstawieniu GKS. W szczególności, gdy terapia bLMPCh jest skojarzona z ksLMPCh. [Siła dowodów – 2b; Poziom rekomendacji – B]</p> <p>Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków ksLMPCh może być rozważane w przypadku chorych z utrwaloną remisją. [Siła dowodów – 4; Poziom rekomendacji – C]</p>
ACR 2015		<p>Nie zaleca się całkowitego odstawienia wszystkich terapii stosowanych w leczeniu RZS.</p> <p>Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków bLMPCh lub tofacytylibu zaleca się w przypadku stwierdzonej u chorego remisji. [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków ksLMPCh może być rozważane w przypadku chorych z remisją. [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2018		Stopniowa redukcja dawki ksLMPCh/bLMPCh do stabilnego poziomu umożliwiającego kontrolę aktywności choroby, zalecana jest w przypadku uzyskania utrzymujących się oraz satysfakcjonujących efektów terapeutycznych.
GSR 2014		Stopniowe odstawienie leków LMPCh zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – 5]
SFR 2018		U chorych z utrwaloną remisją bez stosowania glikokortykosteroidów zaleca się stopniowe zmniejszenie docelowej dawki leku. [Siła dowodów – IIb; Poziom rekomendacji – B] Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków ksLMPCh może być rozważane w przypadku chorych z utrwaloną remisją bez stosowania terapii celowanej i glikokortykosteroidów [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – C]
SFR 2014		Stopniowe odstawienie leków bLMPCh zaleca się rozważyć w przypadku utrwalonej remisji, po odstawieniu GKS (lub zmniejszeniu dawki do $\leq 5$ mg/dobę). [Siła dowodów – B] Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków ksLMPCh może być rozważane w przypadku chorych z utrwaloną remisją w oparciu o wspólną decyzję lekarza i chorego. [Siła dowodów – C]
CRA 2012		Stopniowe zmniejszenie dawkowania bLMPCh oraz ksLMPCh 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 bLMPCh i/lub ksLMPCh można rozważyć w przypadku chorych z utrwaloną remisją (utrzymująca się przez 12 miesięcy) po skutecznym odstawieniu GKS. W pierwszej kolejności zaleca się stopniowo odstawiać bLMPCh, natomiast odstawianie lub zmniejszenie dawkowania LMPCh można rozpocząć po uzyskaniu długotrwałej remisji.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

**Wytyczne SFR 2018:**

Siła dowodów:

Ia – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych

Ib – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego

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

IV – dowody pochodzące z publikacji opisu poszczególnych przypadków

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

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1

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

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

D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 5 lub na niespójnych lub niejednoznacznych dowodach o dowolnej sile

**Wytyczne EULAR 2017:**

Siła dowodów:

1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych

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

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

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

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

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1

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

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

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

**Wytyczne ACR 2015:**

Poziom rekomendacji:

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

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

**Wytyczne GSR 2014/SFR 2014:**

Siła dowodów:

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

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

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

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

5/E – dowody oparte na mechanizmie działania leku

**Wytyczne BSR/BHPR 2013:**

Siła dowodów:

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

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

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

Poziom rekomendacji:

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

**Wytyczne CRA 2012:**

Siła dowodów:

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

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

IV – opinia ekspercka

Poziom rekomendacji:

A – silna rekomendacja – bezpośrednie dowody o sile I

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

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

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

---

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Zgodnie z zaleceniami niezwłocznie po rozpoznaniu RZS należy niezwłocznie rozpocząć ksLMPCh, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo niskiej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka chorych. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji tych opcji terapeutycznych zastosowanie znajdują leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby.

Zasady ich stosowania są regulowane zapisami Programu lekowego: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) – Załącznik B.33*. Lekami finansowanymi w ramach Programu lekowego B.33 są inhibitory TNF-alfa (ADA, CERT, ETA, GOL i INF), TOC, RTX (finansowany dopiero po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania co najmniej jednego z ww. leków biologicznych), jak również tofacytytib i baricytytib.

## 4. Interwencja – upadacytytib

### 4.1. Opis interwencji

Opis interwencji został wykonany na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq™ [ChPL Rinvoq™].

Produkt leczniczy Rinvoq™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 16 grudnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Rinvoq™ dostępny jest w dawce 15 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

---

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™**

<b>Kod ATC<sup>16</sup></b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA44 <sup>17</sup>
<b>Działanie leku</b>	<p>Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem JAK. W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.</p> <p>Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Rinvoq™ wynosi 15 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać.
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	Program lekowy: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) – Załącznik B.33.
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>	Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
<b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>	<p>Przerwanie podawania leku może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych.</p> <p>Nie zaleca się stosowania upadacytynibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy LMPCh lub innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego</p> <p>Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby.</p>

<sup>16</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<sup>17</sup> dane nt. kodu ATC pochodzą ze strony WHO

	<p>Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p>U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. U chorych leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakami. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u chorych z wartościami ANC <math>&lt;1 \times 10^9</math> komórek/l, ALC <math>&lt;0,5 \times 10^9</math> komórek/l lub stężeniem hemoglobiny <math>&lt;8</math> g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.</p> <p>Chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowonaczyniowych. U chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.</p> <p>W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AIAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem a chorych bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p>Upadacytynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Z tego względu, produkty lecznicze, które silnie hamują lub indukują CYP3A4 mogą wpływać na ekspozycję osoczową upadacytynibu.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Jeśli chora zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.</p> <p>Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie upadacytynibu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Oznaczono czarnym trójkątem – produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) należą: zakażenia dróg oddechowych (ICD-10: J06). Do działań niepożądanych zgłaszanych często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) należą: neutropenia (ICD-10: D70), hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0), kaszel (ICD-10: R05), nudności (ICD-10: R11), gorączka (ICD-10: R50.9), zwiększona aktywność CPK we krwi*, zwiększona aktywność AIAT*, zwiększona aktywność AspAT*, zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5).</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Rinvoq™ nie jest finansowany w Polsce.</p>

\*dla wymienionych działań niepożądanych nie odnaleziono adekwatnych kodów ICD-10<sup>18</sup> [ICD-10]  
Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Rinvoq™* [ChPL Rinvoq]

## 4.2. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Rinvoq™ nie jest finansowany w Polsce.

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

Szczegółowy opis proponowanych zmian w zapisach programu lekowego przedstawiono w dokumencie załączonym do wniosku refundacyjnego dla produktu Rinvoq™.

## 4.3. Rekomendacje dotyczące finansowania inhibitorów JAK

### 4.3.1. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania inhibitorów JAK w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.awmsg.org/>;
- CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE – <https://www.nice.org.uk/>;

---

<sup>18</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

---



- 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/>.

Odnaleziono łącznie 10 dokumentów opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania BAR i TOF w leczeniu chorych na RZS (5 rekomendacji dla BAR i 5 rekomendacji dla TOF).

Dodatkowo, odnaleziono także 2 dokumenty wydane w 2017 roku przez walijską agencję oceny technologii medycznych [AWMSG 2017, AWMSG 2017a], po jednym dla BAR oraz TOF. W obu rekomendacjach podano do wiadomości, iż rozważane produkty lecznicze (Olumiant® i Xeljanz®) spełniają kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE. Taka opinia związana była najprawdopodobniej z faktem braku wydania właściwego dokumentu NICE przed ukazaniem się rekomendacji AMWSG.

Nie zidentyfikowano rekomendacji zagranicznych dla upadacytynibu.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Baricytytib	CADTH	2019
	PBAC	2018
	NICE	2017
	HAS	2017a
	SMC	2017
Tofacytytib	SMC	2018
	NICE	2017a
	HAS	2017b
	CADTH	2015
	PBAC	2015

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono dokumentów dla upadacytynibu, a jedynymi rekomendowanymi inhibitorami JAK były: baricytytib oraz tofacytytib. Wszystkie rekomendacje dla BAR okazały się być pozytywne, przy czym 2 z nich były warunkowe. Również w przypadku TOF wszystkie rekomendacje były pozytywne, przy czym 3 były rekomendacjami warunkowymi.

W rekomendacjach kryterium objęcia leku refundacją stanowiła postać choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (4 rekomendacje) lub o nasileniu ciężkim (5 rekomendacji) oraz niepowodzenie terapii LMPCh. W dwóch rekomendacjach dla BAR (wydanych przez CADTH w 2019 roku oraz PBAC w 2018 roku) oraz w dwóch rekomendacjach dla TOF (HAS z 2017 roku, CADTH z 2015 roku) populacja obejmowała chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W dokumentach wydanych przez NICE dla BAR i TOF w 2017 populacja objęta refundacją leku obejmowała dorosłych chorych po niepowodzeniu terapii zarówno konwencjonalnymi LMPCh, jak i innymi LMPCh, w tym co najmniej jednym biologicznym. Natomiast najnowsza rekomendacja opublikowana przez CADTH w 2019 roku dla BAR rekomenduje stosowanie leku u chorych, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na co najmniej jeden LMPCh. Rekomendacja PBAC z 2018 roku dla BAR wskazuje najszerszą populację - dorosłych chorych na RZS o nasileniu ciężkim, którzy w momencie rozpoczęcia terapii stosują leczenie BAR nie dłużej niż 16 tygodni. Również w dokumentach wydanych przez HAS BAR i TOF rekomendowane były po niepowodzeniu terapii konwencjonalnymi (2. linia) oraz biologicznymi LMPCh (3. linia), jednak zastosowanie ich w 3. linii leczenia jest opcją preferowaną. W rekomendacjach wydanych przez SMC zaleca się terapię BAR i TOF chorym, u których stwierdzono niepowodzenie terapii kombinacją konwencjonalnych LMPCh, ale także chorym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anty-TNF, niekwalifikującym się do terapii rytuksymabem. W rekomendacji wydanej przez CADTH dla TOF populacja obejmuje chorych po niepowodzeniu terapii konwencjonalnymi LMPCh. W ramach refundowanej terapii chory nie może przekroczyć dawki 10 mg dziennie oraz wydatków przewidzianych na leczenie biologiczne w tym wskazaniu. W dokumencie wydanym dla TOF przez PBAC w 2015 roku populacja obejmuje chorych po niepowodzeniu intensywnej terapii konwencjonalnymi LMPCh (w tym MTX). PBAC zawęża populację do chorych, którzy w ciągu 24 poprzedzających miesięcy nie byli leczeni refundowanymi bLMPCh lub TOF, ponadto finansowana terapia TOF ograniczona jest do 16 tygodni terapii.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla baricyty nibu i tofacyty nibu stosowanych w leczeniu chorych na RZS**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Baricyty nib <sup>19</sup>	CADTH 2019	Pozytywna	CADTH rekomenduje finansowanie BAR w populacji dorosłych chorych na czynne RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przyjmowali stabilne dawki LMPCh, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na co najmniej jeden LMPCh.	Badania kliniczne wskazują na skuteczność leku w zarekomendowanych subpopulacjach chorych. Terapia rekomendowana jest w skojarzeniu z MTX (jako trzeci lek można stosować konwencjonalne LMPCh). Nie zaleca się stosowania BAR w skojarzeniu z bLMPCh oraz innymi inhibitorami JAK. Należy przerwać stosowanie BAR jeśli nie nastąpi odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii zdefiniowana jako poprawa w skali ACR o 20%. Chory powinien być pod stałą opieką reumatologa, a dzienna dawka BAR nie powinna przekraczać 2 mg. Koszt leczenia BAR powinien przynieść oszczędności w stosunku do najtańszej, alternatywnej terapii bLMPCh.
	PBAC 2018	Pozytywna	PBAC rekomenduje finansowanie BAR w populacji dorosłych chorych na RZS o nasileniu ciężkim, którzy w momencie rozpoczęcia terapii stosują BAR w terapii RZS nie dłużej niż 16 tygodni.	Badania kliniczne wskazują na nie gorszą skuteczność i równoważne bezpieczeństwo leku w stosunku do tofacyty nibu. Chorzy rozpoczynający stosowanie BAR muszą być pod kontrolą reumatologa lub immunologa klinicznego z doświadczeniem w leczeniu RZS.
	NICE 2017	Pozytywna warunkowa	NICE rekomenduje finansowanie BAR u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzi ą na leczenie lekami z grupy konwencjonalnych LMPCh, pod warunkiem stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 >5,1	Badania kliniczne wskazują na skuteczność leku w zarekomendowanych subpopulacjach chorych. Terapia BAR rekomendowana jest w skojarzeniu z MTX, a w przypadku przeciwwskazań do stosowania

<sup>19</sup> obecnie SMC jest również w trakcie tworzenia rekomendacji dla baricyty nibu

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>pkt) i ustalenia umowy podziału ryzyka (ang. <i>patient access scheme</i>).</p> <p>NICE rekomenduje finansowanie BAR u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub przeciwwskazaniami do stosowania innych leków LMPCh, w tym co najmniej 1 leku z grupy bLMPCh, pod warunkiem stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 &gt;5,1 pkt), przeciwwskazania do stosowania RTX oraz ustalenia umowy podziału ryzyka (ang. <i>patient access scheme</i>).</p>	<p>lub nietolerancji MTX, BAR może być stosowany w monoterapii (przez chorych spełniających kryteria warunkowe).</p> <p>Kontynuacja leczenia BAR jest zalecana w przypadku osiągnięcia umiarkowanej aktywności choroby zgodnie z kryteriami EULAR po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Po uzyskaniu początkowej odpowiedzi osiągniętej w trakcie 6-miesięcznej terapii należy przerwać leczenie jeżeli nie zostanie uzyskana przynajmniej umiarkowana aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR.</p>
	HAS 2017a	Pozytywna	<p>HAS rekomenduje finansowanie BAR w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem LMPCh.</p>	<p>Analiza przeprowadzona przez HAS wykazała wyższą skuteczność BAR+MTX względem ADA+MTX u chorych po niepowodzeniu MTX. Jako ograniczenie analizy wskazano brak dostępnych porównań BAR względem innych leków wskazanych w trzeciej linii leczenia (TOC, ABA, RTX) oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania BAR.</p> <p>Zalecane jest stosowanie BAR jako leku 2. linii po niepowodzeniu terapii konwencjonalnymi LMPCh oraz jako leku 3. linii po niepowodzeniu leków biologicznych lub w dalszych liniach leczenia (po niepowodzeniu konwencjonalnych LMPCh i/lub leków biologicznych). Zastosowanie BAR w 3. linii leczenia jest zalecane przez HAS jako opcja preferowana.</p> <p>HAS podkreślił obawy dotyczące bezpieczeństwa BAR, szczególnie w perspektywie długoterminowej, zwracając uwagę na możliwość wystąpienia ryzyka związanego z powstaniem nowotworów i zaburzeń sercowo-naczyniowych powiązanych z hiperlipidemią.</p>
	SMC 2017	Pozytywna warunkowa	<p>SMC rekomenduje finansowanie BAR w populacji dorosłych chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą</p>	<p>Badania kliniczne wskazują na skuteczność leku w zarekomendowanych subpopulacjach chorych.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>odpowieź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem LMPCh.</p> <p>SMC rekomenduje finansowanie BAR zgodnie z następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji chorych z ciężką postacią choroby (DAS28 &gt;5,1 pkt), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kombinacją leków z grupy konwencjonalnych LMPCh.</li> <li>w populacji chorych na ciężką postać choroby z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anty-TNF, niekwalifikujących się do terapii rytuksymabem.</li> </ul>	BAR może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z MTX.
Tofacytyrib	SMC 2018	Pozytywna warunkowa	<p>SMC rekomenduje finansowanie BAR w skojarzeniu z MTX w populacji dorosłych chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem LMPCh.</p> <p>leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>SMC rekomenduje finansowanie TOF zgodnie z następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji chorych z ciężką postacią choroby (DAS28 &gt;5,1 pkt), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kombinacją leków z grupy konwencjonalnych LMPCh.</li> <li>w populacji chorych na ciężką postać choroby z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anty-TNF, niekwalifikujących się do terapii rytuksymabem.</li> </ul>	<p>Badania kliniczne wskazują na skuteczność leku w zarekomendowanych subpopulacjach chorych (w populacji chorych po niepowodzeniu terapii LMPCh udowodniono hipotezę <i>non-inferiority</i> dla TOF potwierdzono leków anty-TNF oraz wykazano wyższość względem placebo z metotreksatem w populacji chorych po niepowodzeniu terapii anty-TNF).</p> <p>TOF można stosować w monoterapii w przypadku wystąpienia nietolerancji na MTX lub kiedy stosowanie MTX jest niezalecane.</p>
	NICE 2017a	Pozytywna warunkowa	NICE rekomenduje finansowanie TOF u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lekami z grupy konwencjonalnych LMPCh, pod warunkiem	Badania kliniczne wskazują na skuteczność leku w zarekomendowanych subpopulacjach chorych (TOF jest nie gorszy od innych leków biologicznych

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 &gt;5,1 pkt) i ustalenia umowy podziału ryzyka (ang. <i>patient access scheme</i>).</p> <p>NICE rekomenduje finansowanie TOF u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub przeciwwskazaniami do stosowania innych leków LMPCh, w tym co najmniej 1 leku z grupy bLMPCh, pod warunkiem stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 &gt;5,1 pkt), przeciwwskazania do stosowania RTX oraz ustalenia umowy podziału ryzyka (ang. <i>patient access scheme</i>).</p>	<p>rekomendowanych we wskazanych populacjach chorych).</p> <p>Terapia TOF rekomendowana jest w skojarzeniu z MTX, a w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji MTX, TOF może być stosowany w monoterapii (przez chorych spełniających kryteria warunkowe).</p> <p>Kontynuacja leczenia TOF jest zalecana w przypadku osiągnięcia umiarkowanej aktywności choroby zgodnie z kryteriami EULAR po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Po uzyskaniu początkowej odpowiedzi osiągniętej w trakcie 6-miesięcznej terapii należy przerwać leczenie jeżeli nie zostanie uzyskana przynajmniej umiarkowana aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR.</p>
	HAS 2017b	Pozytywna	<p>HAS rekomenduje finansowanie TOF w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem LMPCh.</p> <p>Zalecane jest stosowanie TOF jako leku 2. linii po niepowodzeniu terapii konwencjonalnymi LMPCh oraz jako leku 3. linii po niepowodzeniu leków biologicznych lub w dalszych liniach leczenia (po niepowodzeniu konwencjonalnych LMPCh i/lub leków biologicznych).</p>	<p>Badania kliniczne wskazują na skuteczność leku (brak różnic w skuteczności pomiędzy TOF z skojarzeniem z MTX względem adalimumabu, po niepowodzeniu terapii MTX). HAS zwrócił uwagę, że TOF nie był porównywany z opcjami terapeutycznymi stosowanymi w trzeciej linii leczenia (w szczególności z tocilizumabem, abataceptem i rytuksymabem). Podkreślił obawy dotyczące bezpieczeństwa TOF, szczególnie w perspektywie długoterminowej, zwracając uwagę na możliwość wystąpienia ryzyka związanego z powstaniem nowotworów, zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz z ryzykiem wystąpienia zakażeń.</p>
	CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	<p>CADTH rekomenduje finansowanie TOF w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii u chorych z nietolerancją na MTX pod warunkiem spełnienia kryteriów:</p>	<p>Badania kliniczne wskazują na skuteczność leku (wyższą skuteczność leku względem placebo i zbliżoną skuteczność do innych leków biologicznych stosowanych w tym wskazaniu, jednak koszt stosowania leku oszacowany z uwzględnieniem ceny</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• po niepowodzeniu lub u chorych z nietolerancją na leczenie konwencjonalnymi LMPCh;</li> <li>• refundację w sposób analogiczny do innych leków biologicznych w tym wskazaniu;</li> <li>• nieprzekroczenia dziennej dawki leku 10 mg;</li> <li>• nieprzekroczenia wydatków przewidzianych na leczenie biologiczne w tym wskazaniu.</li> </ul>	wnioskowanej jest wyższy od stosowanych leków biologicznych).
	PBAC 2015	Pozytywna	<p>PBAC rekomenduje finansowanie TOF w populacji chorych na RZS pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie nasilenie choroby;</li> <li>• nieprzyjmowanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy bLMPCh lub TOF finansowanego w ramach PBS (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>) we wskazaniu RZS;</li> <li>• niepowodzenie trwającej co najmniej 6 miesięcy, intensywnej terapii LMPCh w ciągu poprzedzających 24 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące ciągłej terapii każdym z przynajmniej dwóch LMPCh, w tym MTX (dawka <math>\geq 20</math> mg/tydzień) oraz hydrochloroniną (dawka <math>\geq 200</math> mg/dobę) lub leflunomidem (dawka <math>\geq 10</math> mg/dobę) lub sulfasalazyną (dawka <math>\geq 2</math> g/dobę);</li> <li>• nieprzekroczenie 16 tygodni terapii.</li> </ul>	Analiza przeprowadzona przez PBAC wykazała możliwość uzyskania minimalizacji kosztów leczenia w danym wskazaniu przy zastosowaniu TOF w stosunku do terapii ADA (dawki równie skuteczne określono jako TOF 5 mg podawany 2 razy dziennie oraz ADA 40 mg podawany co 2 tygodnie).



### 4.3.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>20</sup> wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania inhibitorów JAK w leczeniu RZS. Nie odnaleziono dokumentów dla upadacytynibu, jedynymi rekomendowanymi inhibitorami JAK były: baricytynib oraz tofacytynib, dla których odnaleziono 2 Rekomendacje Prezesa AOTMiT oraz 2 Stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące produktów leczniczych Xeljanz® i Olumiant®.

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>21</sup> wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RZS. Łącznie odnaleziono 33 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Program lekowy leczenia RZS	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2009	2009a [RP program lekowy leczenia RZS 2009]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2009	2009b [RP zmiana warunków 2009]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2010	2010a [RP zmiana warunków 2010]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 6/2017	2017 [RP zmiana warunków 2017]
<b>Inhibitory JAK</b>		
BAR	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2018	2018a [RP Olumiant 2018]
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2018	2018a [SRP Olumiant 2018]
TOF	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 58/2013	2018b [RP Xeljanz 2018]
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2018	2018b [SRP Xeljanz 2018]
<b>Leki biologiczne</b>		
bLMPCh (ADA, INF, GOL, CERT, ETA, RTX, TOC)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 142/2015	2015 [ORP w sprawie objęcia refundacją 2015]
ABA	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 8/2010	2010b [RP Orencia 2010]

<sup>20</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>21</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 82/2014	2014a [RP Orencia 2014]
ADA	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2018	2018c [RP Humira 2018]
CERT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 61/2012	2012a [RP Cimzia 2012]
GOL	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2013	2013a [RP Simponi 2013]
RTX	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 79/2011	2011a [RP Mabthera 2011]
TOC	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2010	2010c [RP RoActemra 2010]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 93/2011	2011b [RP w sprawie zasadności 2011]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 92/2011	2011c [RP w sprawie usunięcia 2011]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 99/2012	2012b [RP RoActemra 2012]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 100/2012	2012c [RP RoActemra 2012a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101/2012	2012d [RP RoActemra 2012b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 236/2014	2014b [RP RoActemra 2014]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 35/2017	2017 [RP RoActemra 2017]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2019	2019 [RP RoActemra 2019]
<b>Pozostałe leki</b>		
Celekoksyb	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2015	2015 [RP Aclixa Celecoxibum 2015]
Deflazakort	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 97/2019	2019 [RP Calcort 2019]
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019	2019 [SRP Calcort 2019]
Hydroksychlorochina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/20	2018d [RP Hydroksychlorochina 2018]
Kwas foliowy	Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2012	2012 [ORP w sprawie objęcia refundacją 2012]

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Leflunomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 17/2010	2010d [RP w sprawie zmiany poziomu finansowania 2010]
Lornoksykam	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/26/2010	2010 [SRK Lornoksykam 2010]
Prednizon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/2012	2012 [SRK Lodotra 2012]
Siarczan hydroksychlorochiny	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2013	2013b [RP Plaguenil 2013]

Baricytylib w 2018 roku otrzymał negatywną opinię Rady Przejrzystości ze względu na: brak pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku, brak danych dotyczących praktycznej skuteczności klinicznej, wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz zwiększenie obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii. W tym samym roku Prezes AOTMiT biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe uznał finansowanie BAR za zasadne. W 2018 roku również dla innego inhibitora JAK – tofacytylibu – opublikowano opinię Rady Przejrzystości, która okazała się być pozytywna warunkowa. Warunkiem refundacji była konieczność obniżenia kosztu leku do poziomu zapewniającego niższe koszty leczenia. Stanowisko Prezesa AOTMiT również było pozytywne warunkowe.

Najbardziej aktualne zmiany w obecnym *Programie lekowym: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* zostały wprowadzone w październiku 2019 roku, uwzględniając w nowych zapisach tofacytylib w I i II linii leczenia oraz baricytylib w I linii leczenia.

Poprzednie zmiany w *Programie lekowym: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* wprowadzono w 2017 roku w na podstawie pozytywnej Opinii Rady Przejrzystości, 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. Zmiany w Programie lekowym wprowadzono w marcu 2017 roku.

---

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

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

Ponadto, Rada Przejrzystości w 2015 roku w oparciu o międzynarodowe wytyczne kliniczne (EULAR z 2013 roku i ACR z 2012 roku), wydała opinię w odniesieniu do bLMPCh 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 TOC po wcześniejszym leczeniu RTX. Jednocześnie Rada wydała negatywną opinię w odniesieniu do stosowania inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu TOC, po terapii RTX, stosowania RTX po niepowodzeniu TOC, a także stosowania ADA, GOL, CERT, ETA czy TOC z ksLMPCh innymi niż MTX (SSZ lub LEF).

W przypadku pozostałych leków pozytywną rekomendację wydano dla hydroksychlorochiny u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 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 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. Deflazakort otrzymał pozytywną opinię refundacyjną we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Natomiast była ona negatywna we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony

---

---

naczyniowej oczu. 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. [OP o projekcie 2016] 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 chorych 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 8.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT w leczeniu RZS**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy leczenia RZS	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2009a	Pozytywna	Leczenie lekami modyfikującymi w warunkach ambulatoryjnych reumatoidalnego zapalenia stawów o dużej i umiarkowanej aktywności.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.”</p> <p><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. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.). W zleceniu Minister</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje za zasadne zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia, polegające na zmianie niektórych warunków realizacji świadczenia „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.”</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2010a</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>RZS o dużej i umiarkowanej aktywności</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-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 negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Zgodnie</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				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 bLMPCh.”.</p>
<b>Inhibitory JAK</b>				
Baricytynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018a	Pozytywna	Leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię $\geq 2$ lekami modyfikującymi przebieg choroby w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego</i>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant® (baricytynib) 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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<i>zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06).</i>	i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w przypadku populacji ogólnej badania. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu RA-BEAM odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX w punktach końcowych: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. i 52 tyg.”
	Stanowisko Rady Przejrzystości 2018a	Negatywna	Leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥2 lekami modyfikującymi przebieg choroby w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06).</i>	<b>Opinia:</b> „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant (baricytyrib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN <sup>22</sup> : 3837000170825, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”. <b>Uzasadnienie:</b> Wnioskowany program dotyczy stosowania baricytyribu w 2 podgrupach pacjentów: chorych z wysoką aktywnością RZS oraz chorych z innymi postaciami RZS, niezależnie od stopnia zaawansowania tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń po niepowodzeniu ≥2 ksLMPCh. W populacji pacjentów z wysoką aktywnością RZS po niepowodzeniu co najmniej dwoma ksLMPCh wykazano, że baricytyrib jest co najmniej równie skuteczny jak stosowany komparator adalimumab (w pewnych aspektach wykazując nawet nad nim przewagę). W przypadku pacjentów z innymi postaciami RZS brak jest dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej w tej podgrupie chorych. Podgrupa ta nie została także uwzględniona w analizie

<sup>22</sup> EAN, ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>ekonomicznej wnioskodawcy. Lek jest obecny na rynku od roku 2017, dlatego w chwili obecnej trudno jest ocenić jego praktyczną wartość kliniczną.</p> <p>Ponadto w chwili obecnej brak jest opublikowanych pełnych danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa (planowane zakończenie badań 2024).</p> <p>Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że profil bezpieczeństwa baricytynibu może być gorszy niż adalimumabu. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie ciężkich działań niepożądanych ogółem. Zwraca uwagę zwiększenie ryzyka występowania niedokrwistości oraz hipercholesterolemii.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lek jest efektywny kosztowo w porównaniu z adalimumabem. Nie przeprowadzono innych porównań (z technologiami finansowanymi w programie, które w przypadku pozytywnej decyzji będą zastępowane przez baricytynib), co utrudnia pełną ocenę wnioskowanej technologii. Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie baricytynibu będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika publicznego w drugim roku refundacji.</p> <p>Podsumowując, biorąc pod uwagę brak danych klinicznych dla części pacjentów objętych wskazaniem (chorych z innymi postaciami RZS), brak pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku, brak danych dotyczących praktycznej skuteczności klinicznej, wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz zwiększenie obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii Rada sugeruje niefinansowanie wnioskowanej technologii.”</p>
Tofacytynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018b	Pozytywna warunkowa	Leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</i>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” <u>pod</u></p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08).	<p><u>warunkiem</u> obniżenia kosztów stosowania tofacytynibu 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.</p> <p>Wyniki analizy skuteczności (ORAL Step, ORAL Solo, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Fleischman 2012, Kremer 2009, Tanaka 2011 i Tanaka 2015) wskazują, że TOF+/-MTX jest bardziej efektywny w porównaniu ze standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w leczeniu RZS od umiarkowanej do ostrej postaci u pacjentów nieodpowiadających na leczenie na standardowe lub biologiczne LMPCh (bLMPCh).</p> <p>W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa różnice istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej technologii TOF+MTX w porównaniu z ADA+MTX raportowano w punktach końcowych odnoszących się do parametrów laboratoryjnych (większy wzrost poziomu stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL, stężenia kreatyniny w surowicy; mniejszy wzrost poziomu hemoglobiny). W wyniku porównania TOF+MTX vs PLC+MTX odnotowano większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia biegunki, zaparc, bólu głowy oraz zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) w grupie TOF w porównaniu z PLC”</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości 2018b	Pozytywna warunkowa	Leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</i>	<p><b>Opinia:</b> „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod EAN: 5907636977100, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08).</p>	<p>osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania tofacytynibu w 2 podgrupach pacjentów: chorych z wysoką aktywnością RZS oraz chorych z innymi postaciami RZS, niezależnie od stopnia zaawansowania tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Still’a u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń po niepowodzeniu ≥2 ksLMPCh.</p> <p>W populacji pacjentów z wysoką aktywnością RZS po niepowodzeniu co najmniej dwoma ksLMPCh w politerapii z metotreksatem wykazano, że tofacytynib jest co najmniej równie skuteczny jak adalimumab. W przypadku pacjentów z innymi postaciami RZS brak jest dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej w tej podgrupie chorych. Podgrupa ta nie została także uwzględniona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Należy zauważyć, że w analizie skuteczności brak jest badań dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, brak jest danych dotyczących skuteczności tofacytynibu w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Still’a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.</p> <p>Lek jest obecny na rynku od roku 2017, dlatego w chwili obecnej trudno jest ocenić jego praktyczną wartość kliniczną. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że główne ciężkie działania niepożądane są związane z ryzykiem pojawienia się ciężkich zakażeń.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie tofacytynibu będzie prowadziło do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego.</p> <p>Podsumowując, biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z komparatorami oraz zmniejszenie obciążeń</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				budżetowych, związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii, Rada sugeruje objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii, pod warunkiem obniżenia kosztu leku do poziomu zapewniającego niższe koszty leczenia.”
<b>Leki biologiczne</b>				
bLMPCh (ADA, INF, GOL, CERT, ETA, RTX, TOC)	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 zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</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 TOC;</li> <li>• stosowanie w szczególnych przypadkach inhibitora TNF-alfa po wcześniejszym leczeniu RTX;</li> <li>• stosowanie RTX po niepowodzeniu terapii TOC;</li> <li>• stosowanie ADA, GOL, CERT, ETA, TOC z ksLMPCh innymi niż MTX, tj. z SSZ lub LEF.</li> <li>• Rada uważa za <u>zasadne</u>:</li> <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 TOC 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 LMPCh,	<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>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			w tym co najmniej jednego inhibitora TNF-alfa, w skojarzeniu z MTX.	<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> <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	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, 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>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Adalimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018	Pozytywna	Leczenie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym niepowodzenie terapii metotreksatem) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją upadacytynibu 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> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>W populacji RZS wyniki badania ALTARA w zakresie oceny skuteczności wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii ADA+ksLMPCh względem PLC+ksLMPCh w odniesieniu do wielkości zmiany i wartości wskaźnika DAS28(4)-ESR. Z kolei w badaniach ALTARA i STAR wykazano istotną statystycznie przewagę ADA nad PLC dla punktów końcowych: odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ACR 20/50/70, zmiana liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, zmiana stanu zdrowia w ocenie chorego, zmiana nasilenia bólu oraz oceny jakości zdrowia/życia/objawów choroby.</p> <p>Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z RZS (badania ALTARA i STAR) wskazują na istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z PLC dla punktu końcowego dotyczącego zdarzeń niepożądanych powstałych w ciągu 24 godzin od podania leku. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA i PLC.”</p>
Certolizumab pegol	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2012a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego</i>	<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
			<p><i>idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją CERT w ramach wnioskowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol.</i></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Odnaleziono dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż CERT posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne.”</p>
Golimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013a	Pozytywna	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX, w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i></p>	<p><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></p> <p>Prezes Agencji uznaje równocześnie za zasadne finansowanie GOL w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX.</i>”</p> <p><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.</p> <p>GOL nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rytuksymab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011a	Pozytywna	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w II lub III linii leczenia, w ramach istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p><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 LMPCh, 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 TOC okazał się skuteczniejszy. Prezes Agencji uważa za wskazane ścisłe monitorowanie bezpieczeństwa terapii TOC w rozpatrywanym świadczeniu opieki zdrowotnej na przestrzeni dwóch lat, a następnie ponowną ocenę profilu bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do populacji chorych leczonych w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, jaki i wyników aktualnych światowych doniesień naukowych.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011b	Pozytywna	Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach zmodyfikowanego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<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 zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii TOC do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Korzyści ze stosowania TOC 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 stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, realizowanego w dotychczasowym kształcie.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<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>Rekomendacje Prezesa AOTMiT 2012b, 2012c, 2012d</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i></p>	<p><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 TOC 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 TOC w skojarzeniu z MTX jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii RTX w skojarzeniu z MTX w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach. Wg m.in. wytycznych EULAR terapia TOC powinna być rozważana dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa.</p> <p>Lek powinien być wydawany bezpłatnie i finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	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 TOC, 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> „TOC jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej, jako leczenie w przypadku nieskuteczności MTX i/lub innymi lekami z grupy ksLMPCh. TOC podawany dożylnie jest obecnie finansowany w Polsce w ocenianym wskazaniu. Na podstawie badania klinicznego stwierdzono, iż TOC s.c. w porównaniu z TOC i.v. wykazuje niemniejszą skuteczność. Porównano również profile bezpieczeństwa obu postaci TOC.”</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 TOC, 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. Podawanie podskórne leku jest łatwiejsze organizacyjnie, a tym samym korzystniejsze z punktu widzenia ponoszonych kosztów,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				dzięki czemu rozpatrywany wniosek nie będzie generował dodatkowych kosztów ze strony płatnika publicznego.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna warunkowa	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów w ramach programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml oraz RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie rocznego pułapu maksymalnych wydatków płatnika publicznego, odpowiadającego kosztowi terapii populacji ograniczonej do pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</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.”</p>
<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>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe, wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz ich ograniczenia, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych celekoksybu we wnioskowanych wskazaniach.”
Deflazakort	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019	Negatywna	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalnie błony naczyniowej oczu.	<b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalnie błony naczyniowej oczu.” <b>Uzasadnienie:</b> „Biorąc pod uwagę ograniczenia odnalezionych badań dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania terapii deflazakortem w RZS ze środków publicznych.”
	Stanowisko Rady Przejrzystości 2019	Negatywna	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalnie błony naczyniowej oczu.	<b>Opinia:</b> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy i niezasadne we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalnie błony naczyniowej oczu.” <b>Uzasadnienie:</b> „Wyniki dwóch bardzo niewielkich badań (w sumie 34 chorych) przeprowadzonych ponad 26 lat temu, porównujących DFL z PRD w leczeniu RZS, wskazują na ich podobną skuteczność kliniczną. Działania niepożądane oceniono za ledwie u 9 chorych otrzymujących DFL.”
Hydroksychlorochina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018	Pozytywna	Toczeń rumieniowaty układowy; toczeń rumieniowaty krążkowy; podostry toczeń rumieniowaty skórny; niezróżnicowana choroba tkanki łącznej; mieszana choroba	<b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję hydroksychlorochina Plaqueni® i Quensyl® we wskazaniach toczeń rumieniowaty układowy; toczeń rumieniowaty krążkowy;

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			tkanki łącznej; rumień guzowaty; ziarniniak obrączkowy; reumatoidalne zapalenie stawów; liszaj płaski mieszkowy; zespół Sjögrena; układowe zapalenie naczyń.	<p>podostry toczeń rumieniowaty skórny; niezróżnicowana choroba tkanki łącznej; mieszana choroba tkanki łącznej; rumień guzowaty; ziarniniak obrączkowy; reumatoidalne zapalenie stawów; liszaj płaski mieszkowy; zespół Sjögrena; układowe zapalenie naczyń.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w reumatoidalnym zapaleniu stawów przeprowadzono na podstawie 2 przeglądów systematycznych (Rempenault 2017, Hazlewood 2016). Podsumowując wnioski autorów ww. publikacji można wskazać, że poza ograniczoną skutecznością w zakresie aktywności i progresji choroby, HCQ może korzystnie wpływać na profil metaboliczny oraz także, w mniejszym stopniu, na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na RZS. Autorzy przeglądu Hazlewood 2016 konkludują, że terapia łączona tzw. potrójna (metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina) była skuteczna w kontrolowaniu aktywności choroby i na ogół dobrze tolerowana”</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>
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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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 chorobie zwyrodnieniowej stawów, leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p> <p><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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				w porównaniu do komparatorów z grupy NLPZ, Rada nie widzi zasadności finansowani a tego leku ze środków publicznych.”
Prednizon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2012	Negatywne	Aktywna postać RZS	<p><b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne niezakwalifikowanie leku Lodotra® (Prednisonum) we wskazaniu aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów, jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p><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 uwalnieniu 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”.</p>
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® (hydroxycloquine), 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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wnioskowanego produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenie stawów.”

---

## 5. Komparatory

### 5.1. Wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce [Wytyczne AOTMiT] 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* [Rozporządzenie 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) [Ustawa o refundacji] 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, aktualnej praktyki klinicznej w Polsce i rekomendacji AOTMiT (rozdział 3.7.1, 3.7.2 i 4.3.2) można stwierdzić, iż podstawowe znaczenie w leczeniu RZS mają:

- ksLMPCh tj.: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, sole złota, chlorochina, hydroksychlorochina, cyklosporyna, azatiopryna, D-penicylamina;
- bLMPCh tj.: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab, abatacept, rytuksymab;
- csLMPCh tj.: baricytytib i tofacytytib.

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 9.**  
**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>ksLMPCh</b>		
<p>Metotreksat (np. Metotab<sup>®</sup>, Methotrexat-Ebewe<sup>®</sup>, Trexan<sup>®</sup>, Metex<sup>®</sup>, Methofill<sup>®</sup>)</p>	<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.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestracyjne:</b> sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p> <p><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> Bezpłatny do limitu</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <u>Reumatoidalne zapalenie stawów.</u> Inne choroby immunologiczne.</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>Leflunomid (np. Arava<sup>®</sup>, Leflunomide medac<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> <u>Aktywna postać RZS.</u></p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestracyjne:</b> młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Aktywna postać artropatii łuszczycowej u dorosłych chorych.</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
Sulfasalazyna (Salazopyrin EN <sup>®</sup> , Sulfasalazin Krka <sup>®</sup> )	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30%</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>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne:</b> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	
Chlorochina (Arechin <sup>®</sup> )	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne:</b> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; Porfiria skórna późna.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30%</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 <sup>®</sup> )	<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<sup>®</sup> na warunkach importu docelowego leku.</p>	
Sole złota (np. Tauredon <sup>®</sup> )	<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	
Cyklosporyna (np. Cycloid®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b></p> <p><u>Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.</u></p> <p>Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.</p> <p>Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.</p> <p>Leczenie steroidozależnego i steroidoopornego zespołu nerczycowego, wywołanego przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.</p> <p>Wywołanie remisji i jej utrzymanie, podtrzymanie remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.</p> <p>Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.</p> <p>Leczenie atopowego zapalenia skóry u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.</p> <p>Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszszowych.</p> <p>Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.</p> <p>Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogeniczej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.</p> <p>Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. <i>graft-versus-host disease</i>).</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne:</b> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u 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 czerwono krwinkowego; 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>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <u>Leczenie ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów</u> oraz innych chorób o podłożu immunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna płamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby.</p> <p>Po przeszczepieniu narządów takich jak: nerki, serce i wątroba.</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu</p>	
	<p><b>Finansowane wskazanie pozarejestracyjne:</b> Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie 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>	
D-penicylamina (Cuprenil®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Choroba Wilsona.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> Ryczałt</p>	
<b>bLMPCh</b>		
Abatacept (Orencia®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	
Adalimumab (Inhibitor TNF alfa) (Humira®)	<b>Finansowanie m.in. w ramach Programu lekowego:</b>	W ramach programu lekowego bLMPCh należy stosować w skojarzeniu z MTX.

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
Certolizumab pegol (Inhibitor TNF alfa) (Cimzia®)	<p>B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</i></p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p>W przypadku przeciwwskazań, ADA, CERT, ETA i TOC można zastosować w skojarzeniu z SSZ lub LEF.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie</b> dla poszczególnych terapii przedstawiono w Rozdziale 5.2.</p>
Etanercept (Inhibitor TNF alfa) (Enbrel®, Benepali®)		
Tocilizumab (RoActemra®)		
Golimumab (Inhibitor TNF alfa) (Simponi®)		
Infliksymab (Inhibitor TNF alfa) (Remicade®, Remsima®, Inflectra®)		
Rytuksymab (MabThera®)		
<b>csLMPCh</b>		
Tofacytynib (Xeljanz®)	<p><b>Finansowanie w ramach Programu lekowego:</b></p> <p>B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</i></p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazanie</b> dla poszczególnych terapii przedstawiono w Rozdziale 5.2.</p>
Baricytynib (Olumiant®)		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz strony internetowej <http://pharmindex.pl/index.php> [*Obwieszczenie MZ*]

---

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 2017 należy m.in.: aktywność choroby umiarkowana do ciężkiej (pomimo leczenia ksLMPCh), wysoki poziom markerów zapalnych, wysoki poziom autoprzeciwciał RF i/lub ACPA, obrzęki stawów, wczesne nadżerki stawowe, nieskuteczność co najmniej 2 leków ksLMPCh.

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym lekiem ksLMPCh, u chorych z brakiem czynników złego rokowania, zalecane jest przez większość organizacji podanie innego lub dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy (EULAR 2017, ACR 2015, GSR 2014, SFR 2014, Zalecenia polskie 2012). W sytuacji stwierdzenia występowania czynników złego rokowania, po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy ksLMPCh wytyczne wskazują na włączenie do terapii leków biologicznych.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją 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)* produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib), stosowanego w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

W ramach Programu lekowego B.33 finansowaniem objęci są chorzy na RZS o wysokiej aktywności uprzednio leczeni co najmniej 2 lekami z grupy ksLMPCh. Chorzy, u których nie zastosowano uprzednio terapii w ramach Programu mogą zostać zakwalifikowani do terapii:

- inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CERT), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF);
- inhibitorem IL-6: tocilizumabem (TOC);
- inhibitorami JAK: baricytynib (BAR), tofacytynib (TOF).

Z kolei w ramach II linii leczenia w Programie lekowym możliwe jest zastosowanie powyżej wskazanych leków (z wyjątkiem BAR) oraz dodatkowo rytuksymabu.

Potencjalne komparatory dla UPA stanowią zatem wszystkie leki objęte finansowaniem w ramach Programu lekowego, przy czym chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zastosowanymi w I linii leczenia nie będą kwalifikowani do terapii lekami z tej grupy

---

---

w II linii leczenia. Dlatego też leki z tej grupy stanowią realne komparatory dla UPA wyłącznie w populacji chorych nieleczonych uprzednio w ramach Programu lekowego. Baricytytib, który formalnie jest wskazany w Programie do stosowania wyłącznie w I linii leczenia, ze względu na fakt, iż jest on lekiem z grupy inhibitorów JAK powinien być rozpatrywany jako komparator dla UPA również w II linii. Należy ponadto wskazać, że rytuksymab charakteryzuje się coraz niższą sprzedażą, dlatego realnie nie stanowi komparatora dla UPA.

Podsumowując, komparatorami dla UPA w populacji docelowej są:

1. w I linii leczenia w Programie lekowym:
  - inhibitory TNF-alfa: ADA, CERT, ETA, GOL i INF;
  - inhibitor IL-6: TOC;
  - inhibitory JAK: BAR, TOF;
2. w II linii leczenia w Programie lekowym (tj. po niepowodzeniu terapii inhibitorami anty-TNF):
  - inhibitor IL-6: TOC;
  - inhibitory JAK: BAR, TOF.



---

## 5.2. Opis komparatorów

Opis komparatorów dla UPA przedstawiono w poniższych tabelach, spośród których pierwsza dotyczy inhibitorów TNF-alfa a druga – TOC i inhibitorów JAK, tj. BAR i TOF.

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka inhibitorów-TNF-alfa wskazanych, jako komparatory dla upadacetyniibu w populacji docelowej**

Komparator	ADA	CERT	ETA	GOL	INF
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC <sup>23</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB04	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF alfa). Kod ATC: L04AB05	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB01.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB06	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB02.
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd. Data dopuszczenia do obrotu: 8 września 2003 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 września 2008 r.	Podmiot odpowiedzialny: UCB Pharma S.A Data dopuszczenia do obrotu: 1 października 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014 r.	Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG Data dopuszczenia do obrotu: 3 luty 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010 r.	Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V Data dopuszczenia do obrotu: 1 października 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014 r.	Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft. Data dopuszczenia do obrotu: 10 września 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2018 r.
Działanie leku	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF,	Certolizumab ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-alfa i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych.	Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa	Infliksymab jest chimerycznym ludzkomyśim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transłonową formą ludzkiego czynnika

<sup>23</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Komparator	ADA	CERT	ETA	GOL	INF
	w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.	Produkt leczniczy Cimzia® w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF-alfa w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniamięsa mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny alfa (TNF-beta).	cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przelbionowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.	(TNF-alfa), zapobiegając wiązaniu się TNF-alfa z jego receptorami. Wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-alfa ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna. W badaniach in vitro, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.	martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa) ale nie wiążącym się z limfotoksyną alfa (TNF-beta).
Zarejestrowane wskazanie	<b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Produkt leczniczy Humira® w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu: czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, gdy	<b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Produkt leczniczy Cimzia® w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu: dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)	<b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Produkt leczniczy Enbrel® w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu	<b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Produkt Simponi® w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu: dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów	<b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Produkt leczniczy Remsima® w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu: dorosłych chorych z aktywną postacią choroby niedostatecznie

Komparator	ADA	CERT	ETA	GOL	INF
	<p>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> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);</li> <li>• osiowa spondyloartropatia;</li> <li>• łuszczycyca;</li> <li>• łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS);</li> <li>• ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych;</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka;</li> <li>• Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.</li> </ul>	<p>o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na MTX, jest niewystarczająca oraz w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh.</p> <p>Produkt leczniczy Cimzia® można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osiowa spondyloartropatia;</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS);</li> <li>• łuszczycyca plackowata.</li> </ul>	<p>umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.</p> <p>Produkt leczniczy Enbrel® może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>Produkt leczniczy Enbrel® jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS);</li> </ul>	<p>o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, w tym MTX oraz dorosłych chorych z czynnym ciężkim i progresywnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>• spondyloartropatia osiowa;</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</li> </ul>	<p>reagujących na leczenie LMPCh, w tym metotreksatem oraz dorosłych chorych z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi LMPCh.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba Crohna u dorosłych;</li> <li>• choroba Crohna u dzieci i młodzieży;</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>• zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS);</li> <li>• łuszczycyca.</li> </ul>

Komparator	ADA	CERT	ETA	GOL	INF
			<ul style="list-style-type: none"> <li>osiowa spondyloartropatia;</li> <li>zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);</li> <li>osiowa spondyloartropatia; bez zmian radiologicznych;</li> <li>łuszczyca zwykła (plackowata);</li> <li>łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży.</li> </ul>		
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Humira® należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia produktem Humira® można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych.</p>	<p><u>Dawka nasycająca:</u> Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Cimzia® u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu leczniczego Cimzia® w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszcycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca:</u></p>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Enbrel® to 25 mg podawana dwa razy w tygodniu.</p> <p>Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność. Produkt leczniczy Enbrel® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić produkt leczniczy Enbrel® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.</p>	<p>Produkt leczniczy Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Produkt leczniczy Simponi® należy podawać równocześnie z metotreksatem. Produkt leczniczy Simponi® należy podawać podskórnym. Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Simponi® po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli</p>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Remsima® to 3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Produkt leczniczy Remsima® musi być podawany równocześnie z metotreksatem. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź chorego nie jest odpowiednia lub po</p>

Komparator	ADA	CERT	ETA	GOL	INF
	<p>W przypadku monoterapii u niektórych chorych, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym Humira® 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Produkt leczniczy Humira® może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych. Produkt leczniczy Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.</p>	<p>Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia® u dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem leczniczym Cimzia®, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu. Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch</p>		<p>lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Chorzy powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu leczniczego Simponi® zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla chorego. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.</p>	<p>tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u chorych, należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki. Infliksymab powinien być podawany w infuzji dożyłnej trwającej 2 godziny.</p>
Działania niepożądane	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) należą: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok,</p>	<p>Nie odnotowano działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>), do działań niepożądanych zgłaszanych często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) należą:</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) należą: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie nosowej części</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) należą: zakażenia wirusowe, ból głowy, zakażenia górnych dróg</p>

Komparator	ADA	CERT	ETA	GOL	INF
	zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, bóle głowy, zwiększenie stężenia lipidów, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy), zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych), wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.	oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa).	oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Humira®, ChPL Cimzia® oraz ChPL Enbrel®, ChPL Simponi®, ChPL Remsima®

**Tabela 11.**

**Charakterystyka TOC oraz inhibitorów JAK (BAR i TOF) wskazanych, jako komparatory dla upadacytyribu w populacji docelowej**

Komparator	BAR	TOF	TOC
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AA37	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AA29.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC07
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V.	Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH



Komparator	BAR	TOF	TOC
	Data dopuszczenia do obrotu: 13 lutego 2017 r.	Data dopuszczenia do obrotu: 22 marca 2017 r.	Data dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013 r.
Działanie leku	<p>Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego baricytynibu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC50 wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i &gt;400 nM. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.</p>	<p>Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p>	<p>Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest pleiotropową 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.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów RZS</b> Produkt leczniczy Olumiant® jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na terapię LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Olumiant® może być stosowany</p>	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów RZS</b> Produkt leczniczy Xeljanz® w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden</p>	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów RZS</b> Produkt leczniczy RoActemra® w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu: dorosłych chorych z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX oraz w leczeniu</p>

Komparator	BAR	TOF	TOC
	<p>w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem</p>	<p>lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS);</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</li> </ul>	<p>dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami LMPCh lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (anty-TNF).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (uMIZS);</li> <li>• wielostawowe młodzieńcze idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS);</li> <li>• ciężki lub zagrażający życiu zespół uwalniania cytokin CRS.</li> </ul>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant® wynosi 4 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci tabletek powlekanych. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana chorym w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla chorych z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę. Produkt leczniczy Olumiant® należy przyjmować raz na dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.</p>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Xeljanz® to 5 mg podawane dwa razy na dobę, przyjmowana w postaci tabletek powlekanych. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z metotreksatem. Produkt leczniczy Xeljanz® podawany jest doustnie niezależnie od posiłku.</p>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego RoActemra® wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie w postaci infuzji. Dla chorych z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję. Po rozcieńczeniu produkt RoActemra® należy podawać chorym na RZS, uMIZS, wMIZS i CRS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.</p>

Komparator	BAR	TOF	TOC
Działania niepożądane	Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemia.	Nie odnotowano działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ), do działań niepożądanych zgłaszanych często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) należą: zapalenie płuc, grypa, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, niedokrwistość, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność, wysypka, ból stawów, gorączka, obrzęk obwodowy, zmęczenie, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.	Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Olumiant®, ChPL Xeljanz® oraz ChPL RoActemra®

---

## 6. Niezaspokojone potrzeby chorych

Przewlekły proces zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzi do różnorodnych zaburzeń, zarówno w sferze fizycznej (resorpcji kości, degradacji chrząstki i destrukcji stawów), w procesach psychicznych (zmiany nastroju przejawiające się podwyższeniem poziomu lęku i depresji), jak i w aktywności społecznej [Wysocka-Skurska 2012]. Następstwem tych zmian jest postępujące upośledzenie wydolności funkcjonalnej, wzrost absencji chorobowej, a także niepełnosprawność [Filipowicz-Sosnowska 2002]. Występowanie chorób współistniejących oraz częste powikłania spowodowane leczeniem powodują, że chorzy tracą zdolność do samodzielnego wykonywania podstawowych czynności życiowych i stają się zależni od otoczenia [Wysocka-Skurska 2012]. Obniżona jakość życia chorych na RZS oraz ich rodzin, na którą wpływa: inwalidztwo, uporczywy ból, zmęczenie oraz depresja [Olewicz-Gawlik 2007], jest jednym z podstawowych zjawisk towarzyszących RZS. Z tego powodu w priorytetowych celach terapii RZS obejmujących uzyskanie remisji, zmniejszenie dysfunkcji oraz osłabienie dolegliwości bólowych, zawiera się poprawa jakości życia [Koligat 2014].

Wczesne i prawidłowe rozpoznanie RZS oraz szybkie zastosowanie odpowiedniej terapii farmakologicznej może zapobiec uszkodzeniu stawów i niepełnosprawności [Jura-Półtorak 2011]. Większość obecnie stosowanych klasycznych LMPCh nie powoduje całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu uszkodzenie stawów, lecz go nie hamują. W publikacji *Filipowicz-Sosnowska 2002* wskazano, iż po 3 latach stosowania klasycznych LMPCh znaczny odsetek chorych przerywa leczenie głównie z powodu jego nieskuteczności i/lub wystąpienia działań niepożądanych [Filipowicz-Sosnowska 2002].

Terapia RZS, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa) jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia [Filipowicz-Sosnowska 2002]. Z kolei leki biologiczne w większym stopniu niż klasyczne LMPCh wpływają na poprawę odczuwanego stanu zdrowia wśród chorych na RZS. Chorzy, u których stosowana jest terapia biologiczna, wykazują mniejsze deficyty w samoopiece niż chorzy, u których stosowana jest terapia ksLMPCh [Staszkiwicz 2017]. Innowacyjną nową grupę leków stanowią inhibitory kinaz janusowych (JAK), które działają przeciwzapalnie hamując aktywności cytokin wewnątrzkomórkowo. Zgodnie z aktualnymi zapisami *Programu lekowego: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia*

---

---

stawów o przebiegu agresywnym do terapii inhibitorem TNF-alfa, tocilizumabem lub inhibitorami JAK: tofacytytibem lub baricytytibem. Pierwszy z nich może być stosowany zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia, natomiast zastosowanie drugiego jest ograniczone wyłącznie do pierwszej linii leczenia. Tym samym można wnioskować, że poszerzenie możliwych do stosowania w ramach programu lekowego opcji terapeutycznych o kolejny inhibitor JAK jest niezwykle istotne z punktu widzenia niezaspokojonych potrzeb chorych.

## 7. Efekty zdrowotne

AOTMiT 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 [Wytyczne AOTMiT].

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* [EMA 2015] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS (innych niż NLPZ) wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie i utrzymanie niskiej aktywności choroby (najkorzystniejszej remisji objawów tj. stanu zapalnego, bólu i obrzęku stawów). Ważne jest także zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym. Inne cele leczenia obejmują poprawę funkcjonowania fizycznego, zmniejszenie zmęczenia i poprawę jakości życia chorych. Dodatkowe cele obejmują zapobieganie rozwojowi powikłań RZS i chorobom współistniejącym np. zaburzeń sercowo-naczyniowych.

W wytycznych *EMA 2015* wskazano, że pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia powinna być ocena remisji choroby zgodnie z kryteriami EULAR/ACR lub remisja choroby/niska aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR. W wytycznych

---

podkreślono, iż w populacji chorych wykazujących nieskuteczność ksLMPCh, osiągnięcie niskiej aktywności choroby (wskaźnik DAS28 <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 [EMA 2015].

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 DAS28, 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), czy wyników badania MRI stawów.

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

- ocena odpowiedzi na leczenia (np. ACR, DAS28);
- ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. wynik kwestionariusza HAQ-DI);
- ocena progresji radiologicznej choroby (np. mTSS);
- ocena natężenia bólu;
- ocena jakości życia (np. SF-36);
- profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).

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

---

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

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

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

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

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (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 [Wytyczne AOTMiT]*, *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* [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0 [Higgins 2019].

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

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

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

Celem analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytynib, UPA) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem) jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji 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.

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

**Tabela 12.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności choroby (DAS28 &gt;5,1 lub DAS &gt;3,7 lub SDAI &gt;26), 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy nieleczeni uprzednio w ramach Programu lekowego (tj. nieleczeni uprzednio lekami anty-TNF, anty IL-6 i inhibitorami JAK) – I linia leczenia</li> <li>chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach Programu lekowego (po terapii anty-TNF) - II linia leczenia</li> </ul> <p>W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. chorych z postacią uogólnioną RZS (zespół Stilla</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę, dzieci</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI)<sup>24</sup></p> <p><b>Komentarz:</b> Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.</p>	
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Rinvoq™: Zalecana dawka produktu leczniczego upadacyty nib dla dorosłych chorych na RZS wynosi 15 mg, 1 raz na dobę w postaci tabletek doustnych o przedłużonym uwalnianiu. UPA podaje się w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii.</p> <p>W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie badania dotyczące stosowania UPA w skojarzeniu z MTX<sup>25</sup>.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i> – załącznik B.33:</p> <p><b>I. Linia leczenia w Programie lekowym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitory anty-TNF: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF);</li> <li>- inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC);</li> <li>- inhibitory JAK: tofacyty nib (TOF) i baricyty nib (BAR);</li> </ul> <p><b>II. Linia leczenia w Programie lekowym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC);</li> <li>- inhibitory JAK: tofacyty nib (TOF) i baricyty nib (BAR)</li> </ul> <p>Włączano wyłącznie badania, w których stosowano wyżej wymienione produkty lecznicze w skojarzeniu z MTX, SSZ czy LEF. Nie włączano badań, w których leki te stosowane były w monoterapii.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory, włączane będą badania randomizowane dla porównań UPA lub komparator względem placebo lub dla porównań komparatorów pomiędzy sobą, na podstawie, których będzie można wykonać NMA.</p>	Niezgodny z założonymi.
		n/d

<sup>24</sup> zastosowana strategia wyszukiwania została skonstruowana na tyle szeroko, aby obejmowała wszelkie słowa kluczowe odnoszące się do RZS, w strategii nie przedstawiono synonimów dotyczących konkretnych subpopulacji, ponieważ w połączeniu ze słowami kluczowymi odnoszącymi się do leku nie generowały żadnych dodatkowych trafień

<sup>25</sup> wyniki dotyczące zastosowania UPA w monoterapii w porównaniu z MTX w monoterapii przedstawiono na podstawie badania *SELECT-MONOTHERAPY* w załączniku

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne będzie włączenie badania jednoramiennego, tj. nie zostaną odnaleziona badania z grupą kontrolną).	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>ocena aktywności choroby (m.in. na podstawie wskaźników DAS, DAS28, SDAI, CDAI czy skali VAS);</li> <li>ocena porannej sztywności stawów;</li> <li>ocena natężenia bólu;</li> <li>ocena jakości życia;</li> <li>ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde);</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.
	<p>W przypadku badań RCT włączanych do NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena skuteczności na podstawie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>ocena bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Do NMA włączano wyłącznie badania, w których wyżej wymienione punkty końcowe oceniano w czasie 3 i/lub 6 miesięcy.</p>	
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	
	Badania jednoramienne (tylko jeśli nie zostaną odnaleziona badania z grupą kontrolną)	
	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 innych niż polski i angielski.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	
Publikacje pełnotekstowe <b>Komentarz:</b> dopuszczono uwzględnienie w NMA wyników badań zakończonych, nieopublikowanych dla interwencji badanej pochodzących z rejestrów badań klinicznych	Niezgodne z założonymi.	
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<u>Dodatkowe dane</u>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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. 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>26</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

<sup>26</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

---

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 istnieje badanie randomizowane *SELECT-COMPARE* dotyczące porównania upadacytynibu względem adalimumabu i placebo stosowanych w skojarzeniu z MTX, opublikowane w 2 publikacjach: *Fleischmann 2019* oraz *Fleischmann 2019a*.

Dostępne są również następujące badania dla porównania UPA względem placebo:

- badanie *SELECT BEYOND* (publikacja *Genovese 2018*);
- badanie *SELECT NEXT* (publikacja *Burmester 2018*).

Na podstawie badania *SELECT-COMPARE* zostanie przeprowadzone porównanie bezpośrednie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla UPA względem ADA.

Wstępna analiza baz informacji medycznej nie wykazała istnienia badań, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem pozostałych komparatorów, dlatego też najprawdopodobniej dalszym etapem analizy klinicznej będzie przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego. Celem tego przeglądu będzie zidentyfikowanie badań, na podstawie których będzie możliwe opracowanie metaanalizy sieciowej (NMA) obejmującej porównania ze wszystkimi komparatorami. W ramach NMA zostanie uwzględnione zarówno badanie *SELECT-COMPARE*, jak również pozostałe wskazane powyżej badania dla UPA.

## 9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacytynibu (produkt leczniczy Rinvoq™) stosowanego w leczeniu

---

---

dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej 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 upadacytyribu 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) model ekonomiczny zostanie stworzony *de novo*. W modelu uwzględnione zostaną dane kosztowe oraz komparatory zgodne z warunkami polskiej praktyki klinicznej i strukturą 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 Rinvoq™ (upadacytyrib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej 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 upadacytynib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której upadacytynib 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 upadacytynibu w przedstawionym wskazaniu.

---

## 10. Załączniki

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

Tabela 13.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

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

---

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów.....	15
Tabela 2. Radiologiczne kryteria zmian stawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, wg Steinbrockera .....	18
Tabela 3. Wskaźniki służące do oceny aktywności RZS.....	18
Tabela 4. Parametry służące do monitorowania postępu RZS w czasie trwania leczenia.....	22
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z RZS .....	32
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™ .....	45
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla baricytynibu i tofacytynibu stosowanych w leczeniu chorych na RZS .....	50
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT w leczeniu RZS .....	60
Tabela 9. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu RZS .....	83
Tabela 10. Charakterystyka inhibitorów-TNF-alfa wskazanych, jako komparatory dla upadacytynibu w populacji docelowej.....	91
Tabela 11. Charakterystyka TOC oraz inhibitorów JAK (BAR i TOF) wskazanych, jako komparatory dla upadacytynibu w populacji docelowej .....	96
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	105
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	112

---

## 12. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ACR 2011	American College of Rheumatology 2011, <i>Defining remission in Rheumatoid Arthritis</i> , <a href="https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Remission%20Slides-Web.pdf">https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Remission%20Slides-Web.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Aletaha 2005	Aletaha D., Ward M.M., Machold P.K., i in., <i>Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis</i> , American College of Rheumatology 2005, 52 (9): 2625–36
Anderson 2012	Anderson J., Caplan L., Yazdany J. i in., <i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice</i> , Arthritis Care Res 2012, 64 (5): 640–647
Azevedo 2015	Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., <i>Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy</i> , Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2): 126–131
Baza Pharmindex	Baza produktów leczniczych Pharmindex, <a href="http://pharmindex.pl/index.php">http://pharmindex.pl/index.php</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Bertin 2016	Bertin P., Fagnani F., Duburcq A., i in., <i>Impact of rheumatoid arthritis on career progression, productivity, and employability: The PRET Study</i> . Joint Bone Spine 2016, 83 (1): 47–52
Bruce 2003	Bruce B., Fries J.F., <i>The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1: 20: 1–6
ChPL Arava®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Arechin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Arechin.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Arechin.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Cuprenil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprenil®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Cuprenil.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Cuprenil.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Cyclaid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Cyclaid_kaps_mk_100_mg_16880.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Cyclaid_kaps_mk_100_mg_16880.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
ChPL Methotrexat–Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat–Ebewe®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Methotrexat_Ebewe_tabl_10_mg_4539.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Methotrexat_Ebewe_tabl_10_mg_4539.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>ChPL Olumiant®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>ChPL Orencia®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>ChPL Remsima®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rem-sima-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rem-sima-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>ChPL Rinvoq™</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 18.12.2019 r.)
<b>ChPL RoActemra®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>ChPL Salazopyrin EN®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>ChPL Simponi®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>ChPL Xeljanz®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>Cross 2014</b>	Cross M., Smith E., Hoy D. i in., <i>The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study</i> , Ann Rheum Dis 2014, 73: 1316–1322
<b>Cutolo 2014</b>	Cutolo M., Kitas G.D., van Riel P.L., <i>Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint</i> , Semin Arthritis Rheum 2014, 43 (4): 479–488
<b>Deighton 2010</b>	Deighton C., Hyrich K., Ding T. i in., <i>BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy</i> , Rheumatology 2010, 49: 1197–1199
<b>EMA 2015</b>	EMA, <i>Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis</i> , 20 March 2015, 1–16
<b>Emery 2009</b>	Emery P., Van Vollenhoven R., Ostergaard M., <i>Guidelines for initiation of antitumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe</i> , Ann Rheum Dis April 2009, Vol 68, No 4: 1–6
<b>Felson 1995</b>	Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. i in., <i>American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis and Rheumatism 1995, 38 (6): 727–735
<b>Felson 2011</b>	Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. i in., <i>American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials</i> , Ann Rheum Dis 2011, 70: 404–413
<b>Filipowicz–Sosnowska 2002</b>	Filipowicz–Sosnowska A. <i>Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) – współczesne leczenie</i> , Przewodnik Lekarza 2002, 32–41
<b>Fransen 2000</b>	Fransen J., Langenegger T., Michel B., <i>Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index</i> , Rheumatology 2000, 39: 321–327
<b>Fransen 2003</b>	Fransen J., Stucki G., Piet L., <i>Rheumatoid Arthritis Measures</i> , Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2003, p: 214–224

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Fransen 2005</i>	Fransen J., van Riel P.L.C.M., <i>The Disease Activity Score and the EULAR response criteria</i> , Clin Exp Rheumatol 2005, 23 (39): 93–99
<i>Głuszko 2012</i>	Głuszko P., Filipowicz–Sosnowska A., Tłustochowicz W., <i>Reumatoidalne zapalenie stawów</i> , Reumatologia 2012, 50 (2): 83–90
<i>GRAEFR 2019/2027</i>	<i>Global Rheumatoid Arthritis Epidemiology Forecast Report 2019–2027</i> , <a href="https://www.globenewswire.com/news-release/2019/03/04/1746134/0/en/Global-Rheumatoid-Arthritis-Epidemiology-Forecast-Report-2019-2027.html">https://www.globenewswire.com/news-release/2019/03/04/1746134/0/en/Global-Rheumatoid-Arthritis-Epidemiology-Forecast-Report-2019-2027.html</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>Gulacsi 2015</i>	Gulacsi L., Brodsky V., Baji P. i in., <i>Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations</i> , Expert Review of Clinical Immunology 2015, 11 (suppl 1): 43–52
<i>Gwinnutt 2017</i>	Gwinnutt J.M., Symmons D.P.M., MacGrebtor A.J. i in., <i>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</i> , Arthritis & Rheumatology 2017, 69 (8): 1566–1575
<i>Halls 2015</i>	Halls S., Dures E., Kirwan J. i in., <i>Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (4): 615–622
<i>Hartrick 2003</i>	Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S., <i>The Numeric Rating Scale for Clinical Pain Measurement: A Ratio Measure?</i> , Pain Practice 2003, 3 (4): 310–316
<i>Hawker 2011</i>	Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T i French M., <i>Measures of Adult Pain</i> , Arthritis Care & Research 2011, 63 (11): 240–252
<i>Higgins 2019</i>	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , The Cochrane Collaboration 2019, <a href="https://training.cochrane.org/handbook">https://training.cochrane.org/handbook</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>Jura–Półtorak 2011</i>	Jura–Półtorak A., Olczyk K., <i>Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów</i> , Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431–438
<i>Kiely 2011</i>	Kiely P., Walsh D., Williams R., <i>Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN)</i> , Rheumatology 2011, 50: 926–931
<i>Klasyfikacja ICD–10</i>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20">http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>Kokot 2004</i>	Kokot F. (red), <i>Choroby wewnętrzne</i> . Podręcznik akademicki. Tom 1–2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004, 612–625
<i>Koligat 2014</i>	Koligat D., <i>Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów</i> , Poznań, 2014, 1–216
<i>Kwestionariusz FACIT–F</i>	Kwestionariusz FACIT–F, <a href="http://www.facit.org/facitorg/questionnaires">http://www.facit.org/facitorg/questionnaires</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>Molina 2015</i>	Molina E, del Rincon I, Restrepo DF i in., <i>Mortality in Rheumatoid Arthritis (RA): Factors associated with recording RA on death certificates</i> , BMC Musculoskeletal Disorders 2015, 16: 277–283
<i>Obwieszczenie MZ</i>	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.</i>
<i>Ogólnopolski program profilaktyki</i>	Program polityki zdrowotnej: <i>Ogólnopolski Program Profilaktyki Pierwotnej i Wczesnego Wykrywania Reumatoidalnego Zapalenia Stawów, Okres realizacji: 2016–2020</i> ,



Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<a href="https://www.funduszeuropejskie.gov.pl/media/30938/Zalacznik_18_Program_profilaktyczny.pdf">https://www.funduszeuropejskie.gov.pl/media/30938/Zalacznik_18_Program_profilaktyczny.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Olewicz–Gawlik 2007	Olewicz–Gawlik A., Hrycaj P., <i>Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – badania własne i przegląd literatury</i> , Reumatologia 2007, 45, 6: 346–349
Orlewska 2011	Orlewska E., Ancuta I., Anic B. i in., <i>Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries</i> , Med Sci Monit 2011, 17 (4): 1–13
Pease 2011	Pease C., Pope J., Truong D. i in., <i>Comparison of Anti-TNF Treatment Initiation in Rheumatoid Arthritis Databases Demonstrates Wide Country Variability in Patient Parameters at Initiation of Anti-TNF Therapy</i> , <a href="https://pdfs.semanticscholar.org/d815/1519d7bb91694c4dfa74115e270c1b48ba67.pdf">https://pdfs.semanticscholar.org/d815/1519d7bb91694c4dfa74115e270c1b48ba67.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Polskie Towarzystwo Reumatologiczne 2019	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, <a href="http://www.reumatologia.ptr.net.pl/">http://www.reumatologia.ptr.net.pl/</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Pope 2013	Pope E. J., Haraoui B., Rampakakis E., i in., <i>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</i> , American College of Rheumatology 2013, p: 1401–1409
Program lekowy	Program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD–10 M 05, M 06, M 08)”, załącznik B.33 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
RoActerna® AWA 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD–10 M 05, M 06, M 08)”. Analiza weryfikacyjna, 02 czerwca 2017 r., <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/AWA/053_AWA_4351_12_2017_ROACTEMRA_2017.06.02.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/AWA/053_AWA_4351_12_2017_ROACTEMRA_2017.06.02.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Rosławski 1991	Rosławski A., <i>Choroby Reumatyczne w codziennej praktyce lekarskiej</i> , Agencja Wydawnicza Poligraficzna Rubikon 1991, 25–43
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Safiri 2019	Safiri S., Asghar Kolahi A., Hoy D. i in., <i>Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017</i> , Ann Rheum Dis 2019, 78 (11): 1463–1471
Sierakowska 2013	Sierakowska M., Wysocka–Skurska I., Sierakowski S., Krajewska–Kułak E., <i>Problemy zdrowotne pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w zależności od stosowanej terapii farmakologicznej</i> , Problemy Pielęgniarstwa 2013, 21 (2): 214–220
Skala mTSS	Skala mTSS, <a href="http://rheumatology.usherbrooke.ca/?q=scoressharp">http://rheumatology.usherbrooke.ca/?q=scoressharp</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Skala SDAI	Skala SDAI, <a href="https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/SDAI%20Form.pdf">https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/SDAI%20Form.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)



Odwołanie	Opis bibliograficzny
SKR 2012	Środkowoeuropejski Kongres Reumatologiczny, <a href="http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Pacjenci-z-RZS-jakie-leczenie-jest-dla-nich-najlepsze,123013,1011.html">http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Pacjenci-z-RZS-jakie-leczenie-jest-dla-nich-najlepsze,123013,1011.html</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Smolen 2016	Smolen J.S., Kremer J.M., Gaich C.L. i in., <i>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)</i> , Ann Rheum Dis 2016, 1–7
Smolen 2017	Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. i in., <i>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update</i> , Ann Rheum Dis 2017, Published Online First: 06 March 2017: 1–18
Sokka 2009	Sokka T., Kautiainen H., Pincus T., i in., <i>Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database</i> , Ann Rheum Dis 2009, 68: 1666–1672
Staszkiwicz 2017	Staszkiwicz M., Majorczyk M., Jaworek J., <i>Skuteczność terapii biologicznej w opinii chorych na zapalne choroby reumatyczne</i> , Pielęgniarstwo polskie 2017, NR 1 (63), <a href="http://www.pielęgniarstwo.ump.edu.pl/uploads/2017/1/1_63_2017.pdf#page=90">http://www.pielęgniarstwo.ump.edu.pl/uploads/2017/1/1_63_2017.pdf#page=90</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Sudoł-Szopińska 2017	Sudoł-Szopińska I., Jans L., Teh J., <i>Reumatoidalne zapalenie stawów w badaniu MR i ultrasonografii</i> , J Ultrason 2017, 17: 5–16
Symmons 2000	Symmons D., Mathers C., Pflieger B., <i>The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000</i> , <a href="http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf">http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Szczeklik 2012	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1788–1801
Szczeklik 2018	<a href="https://www.mp.pl/interna/table/B16.16.1-4">https://www.mp.pl/interna/table/B16.16.1-4</a> . (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Targońska-Stępnia 2019	Targońska-Stępnia B., <i>Reumatoidalne zapalenie stawów u ludzi starszych</i> , Wiadomości Lekarskie 2019, tom 72, 9 cz I: 1676–1682
Tatara 2015	Tatara T., Snakowska P., <i>Rola diety w reumatoidalnym zapaleniu stawów – przegląd systematyczny badań</i> , Med Rodz 2015, 2 (18): 70–78
Taylor 2016	Taylor P.C., Moore A., Vasilescu R., i in., <i>A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective</i> , Rheumatol Int 2016, 36: 685–695
Trefler 2009	Trefler J., Paradowska-Gorycka A., Matyska-Piekarska E. i in., <i>Wpływ czynników genetycznych na rozwój i ciężkość przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów – część I</i> , Pol Merk Lek 2009, XXVII, 157–160
Tylka 2009	Tylka J., Piotrowicz R., <i>Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska</i> , Kardiologia Polska 2009, 67: 1166–1169
Ustawa o refundacji	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
UZGPTR 2017	Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, <i>Uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologiczne z dnia 8 lutego 2017 r.</i> , <a href="http://reumatologia.ptr.net.pl/?uchwala-zarzadu-glownego-polskiego-towarzystwa-reumatologiczne-z-dnia-8-lutego-2017-r,238">http://reumatologia.ptr.net.pl/?uchwala-zarzadu-glownego-polskiego-towarzystwa-reumatologiczne-z-dnia-8-lutego-2017-r,238</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Ward 2015	Ward M.M., Guthrie L.C., Alba M.I., <i>Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity</i> , Ann Rheum Dis 2015, 74: 1691–1696
Wells 2009	Wells G., Becker J. C., Teng J. i in., <i>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</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate</i> , Ann Rheum Dis 2009, 68: 954–960
Winthrop 2017	Winthrop K.L., <i>The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease</i> , Nature Reviews Rheumatology 2017, vol 13, p: 234–243, <a href="https://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.23">https://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.23</a>
Wisłowska 2006	Wisłowska M., Kalińska I., Olczyk–Kwiecień B., <i>Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utrata funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów</i> , Problemy Lekarskie 2006, 45 (2): 52–56
Wysocka–Skurska 2012	Wysocka–Skurska I., Sierakowska M., Sierakowski S., <i>Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w zależności od stosowanej terapii farmakologicznej</i> , Reumatologia 2012, 50, 1: 16–23
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>Wytyczne i rekomendacje</b>	
ACR 2015	ACR, Singh J.A., Saag K.G., Louis Bridges Jr. S. i in., <i>2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis Care & Research 2016, 68 (1): 1–26
AWMSG 2017	AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <i>baricitinib (Olumiant®)</i> , <i>Appraisal Information</i> , 03.02.2017 r., <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/953">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/953</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
AWMSG 2017a	AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <i>tofacitinib (Xeljanz®)</i> , <i>Appraisal Information</i> , 09.05.2017 r., <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/936">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/936</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
BSR/BHPR 2013	BSR/BHPR, Malaviya A.P., Ledingham J., Bloxham J. i in., <i>The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology 2014, 53: 1344–1346
CADTH 2015	CADTH Common drug review, CDEC Final Recommendation, <i>Tofacitinib (Xeljanz)</i> , April 2015, 1–7, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
CADTH 2018	CADTH Common drug review, Clinical Review Report, <i>Ixekizumab (Taltz)</i> , August 2018, 1–111, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0558_TaltzPsA_CL_Report.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0558_TaltzPsA_CL_Report.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
CADTH 2019	CADTH Common drug review, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, <i>Baricitinib (Olumiant)</i> , August 2019, 1–8, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0597%20Olumiant%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation_for%20posting.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0597%20Olumiant%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation_for%20posting.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
CRA 2012	CRA, Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S. i in., <i>Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease–modifying Antirheumatic Drugs</i> , J Rheumatol 2012, 39: 1559–1582
EULAR 2017	EULAR, Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J. i in., <i>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease–modifying antirheumatic drugs: 2016 update</i> , Ann Rheum Dis, Online First: 06 March 2017, 1–18
GSR 2014	GSR, Albrecht K., Kruger K., Wollenhaupt J. i in., <i>German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease–modifying antirheumatic drugs</i> , Rheumatol Int 2014, 34: 1–9

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>HAS 2017a</i>	HAS, Haute Autorité de Santé, Brief summary of the transparency committee opinion, <i>OLUMIANT (baricitinib), anti-JAK 1 and 2</i> , June 2017, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/olumiant_summary_ct16116.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/olumiant_summary_ct16116.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>HAS 2017b</i>	HAS, Haute Autorité de Santé, Brief summary of the transparency committee opinion, <i>XELJANZ (tofacitinib), anti-JAK 1 and 3</i> , September 2017, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/xeljanz_summary_ct16198.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/xeljanz_summary_ct16198.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>NICE 2010</i>	NICE, <i>Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor</i> , Technology appraisal guidance ta195, Published: 25 August 2010
<i>NICE 2011</i>	NICE, <i>Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> , Technology appraisal guidance ta225, Published: 22 June 2011
<i>NICE 2012</i>	NICE, <i>Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis</i> , Technology appraisal guidance ta247, Published: 22 February 2012
<i>NICE 2016b</i>	NICE, <i>Adalimumab etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed</i> , Technology appraisal guidance ta375, Published: 26 January 2016
<i>NICE 2016a</i>	NICE, <i>Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor</i> , Technology appraisal guidance ta415, Published: 26 October 2016
<i>NICE 2017</i>	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, <i>Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis</i> , Technology appraisal guidance, Published: 9 August 2017, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/resources/baricitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82604908915909">https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/resources/baricitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82604908915909</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>NICE 2017a</i>	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis</i> , Technology appraisal guidance, Published: 11 October 2017, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/resources/tofacitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82605019770565">https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/resources/tofacitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82605019770565</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>NICE 2018</i>	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, <i>Rheumatoid arthritis in adults: management</i> , Clinical guideline ng100, Published: 11 July 2018, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989">https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>PBAC 2015</i>	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document, Tofacitinib 5 mg tablet, Xeljanz®, Pfizer Australia Pty Ltd</i> , March 2015, <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<i>PBAC 2018</i>	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document, Baricitinib tablet 2 mg, tablet 4 mg, Olumiant®, Eli Lilly Australia Pty Ltd</i> , March 2018,
<i>SFR 2014</i>	SFR, Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A. i in., <i>Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis</i> , Joint Bone Spine 2014, 81: 287–297
<i>SFR 2018</i>	SFR, Daien C., Hua C., Gaujoux-Viala C. i in., <i>Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis</i> , Joint Bone Spine 2019, 86: 135–150
<i>SMC 2017</i>	SMC, Scottish Medicines Consortium, <i>Baricitinib 2 mg and 4 mg film-coated tablet (Olumiant®)</i> , Medicines Advice, 2017,

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricitinib_olumiant_final_august_2017_amended_030916_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricitinib_olumiant_final_august_2017_amended_030916_for_website.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
SMC 2018	SMC, Scottish Medicines Consortium, <i>Tofacitinib citrate 5 mg film-coated tablets (Xeljanz®)</i> , Medicines Advice, 2018, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3126/tofacitinib_xeljanz_final_jan_2018_amended_050217_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3126/tofacitinib_xeljanz_final_jan_2018_amended_050217_for_website.pdf</a> (data dostępu: 09.12.2019 r.)
<b>Rekomendacje AOTMiT</b>	
OP o projekcie 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2016
ORP w sprawie objęcia refundacją 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2012
ORP w sprawie objęcia refundacją 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2015
RP Aclexa Celecoxibum® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 12/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl.; we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych, 2015
RP Calcort® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 97/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 listopada 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalnie błony naczyniowej oczu, 2019
RP Cimzia® 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 ampułkostrzykawkki, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”, 2012
RP Humira® 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 23/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 marca 2018 roku 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-strzykawkki 0,8 ml + 2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiołka 0,8 ml + 1 strzykawkka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawkki 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)”, 2018



Odwołanie	Opis bibliograficzny
<p>RP Hydroksychloroch ina® 2018</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 33/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktów leczniczych: Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mh, Quensyl (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń, 2018</p>
<p>RP Mabthera® 2011</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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®)”, 2011</p>
<p>RP Olumiant® 2018</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lica 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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)”, 2018</p>
<p>RP Orencia® 2010</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2010</p>
<p>RP Orencia® 2014</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 82/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawkki, Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawkka, stosowanego w ramach programu lekowego – leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08), 2014</p>
<p>RP Plaquenil® 2013</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2013</p>
<p>RP program lekowy leczenia RZS 2009</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2009</p>
<p>RP RoActemra® 2010</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2010</p>
<p>RP RoActemra® 2012</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273, w ramach programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”, 2012</p>
<p>RP RoActemra® 2012a</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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</p>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	ml, EAN 59099906788266, w ramach programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”, 2012
RP RoActemra® 2012b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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”, 2012
RP RoActemra® 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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)”, 2014
RP RoActemra® 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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)”, 2017
RP RoActemra® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 85/2019 z dnia 14 października 2019 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml; RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.–strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD–10 M 05, M 06, M 08)”, 2019
RP Simponi® 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2013
RP w sprawie usunięcia 2011	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2011
RP w sprawie zasadności 2011	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2011
RP w sprawie zmiany poziomu finansowania 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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”, 2010
RP Xeljanz® 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 58/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 czerwca 2018 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD–10 M05, M06, M08)”, 2018
RP zmiana warunków 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2009
RP zmiana warunków 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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”, 2010
RP zmiana warunków 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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)”, 2017
SRK Lodotra® 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2012
SRK Lornoksykam® 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, 2010
SRP Calcort® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację celu Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu, 2019
SRP Olumiant® 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Olumiant (baricytylib) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD–10 M05, M06)”, 2018
SRP Xeljanz® 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i przebiegu agresywnym (ICD–10 M05, M06, M08)”, 2018