



Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 27.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
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

W dniu 27.04.2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.9.2021.3.KO Pierwotnie analiza została zakończona 22.12.2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych klinicznych; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych klinicznych.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę.....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	33
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	34
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	60
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	62
4. Interwencja – baricytynib.....	66

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania baricytynibu	68
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	68
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	73
4.2. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych.....	87
5. Komparatory	91
5.1. Komparatory – leki csDMARDs, TOF, TCZ	96
6. Efekty zdrowotne.....	102
7. Rodzaj i jakość dowodów	104
8. Kierunki analiz	105
8.1. Analiza kliniczna.....	105
8.2. Analiza ekonomiczna	109
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	110
9. Załączniki	112
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	112
10. Spis tabel	113
11. Spis rysunków	114
12. Bibliografia.....	115

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABA	abatacept
ACPA	ang. <i>anti-citrullinated protein antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR70	ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	Adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BAR	baricytynib
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSR/BHPR	ang. <i>British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – wskaźnik klinicznej aktywności choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CTP	certolizumab pegol
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – skala aktywności choroby
DAS28	ang. <i>Disease Activity Score</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów

Skrót	Rozwinięcie
DAS28-ECR	ang. <i>The Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with erythrocyte sedimentation rate</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów i szybkość sedimentacji erytrocytów
DAS28-CRP	ang. <i>The Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with C Reactive Protein</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów i stężenia białka C-reaktywnego
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
DRB	oznaczenie jednego z ludzkich antygenów leukocytarnych
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GSR	ang. <i>German Society of Rheumatology</i> – Niemieckie Towarzystwo Reumatologiczne
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
IL	interleukina (np. IL-1, IL-2, IL-6)
IL-6R	receptor interleukiny-6
IgM	immunoglobuliny M
INF	infliksymab
IU	ang. <i>international unit</i> – jednostka międzynarodowa
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
JAK	ang. <i>Janus kinase</i> – kinaza janusowa

Skrót	Rozwinięcie
LEF	leflunomid
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
mIL-6R	ang. <i>membrane-bound interleukin-6 receptor</i> – receptor związany z błonami komórkowymi interleukiny 6
MJS	ang. <i>morning joint stiffness</i> – poranna sztywność stawów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nMIZS	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OB	odczyn Biernackiego
PASS	ang. <i>Patient Acceptable Symptom State</i> – akceptowany przez pacjenta stan objawów
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
pkt	punkty
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RANKL	ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand</i> – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RTG	rentgenografia
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczona skala aktywności choroby
SF-36	ang. <i>Short Form-36 (Health Survey)</i> – krótki formularz oceny stanu zdrowia
SFR	fr. <i>Société Française de Rhumatologie</i> – Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne
sIL-6R	ang. <i>soluble form of interleukin-6 receptor</i> – rozpuszczalna forma receptora interleukiny-6
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SSZ	sulfasalazyna
SAR	sarilumab
TCZ	tocilizumab
TGF	ang. <i>transforming growth factor</i> – transformujący czynnik wzrostu

Skrót	Rozwinięcie
TK	tomografia komputerowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
tsDMARDs	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa

Streszczenie

Celem 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 (RZS) o umiarkowanej do wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Olumiant® (baricytynib) obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów włączania chorych do Programu lekowego B.33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* o chorych z umiarkowaną aktywnością RZS (w I linii leczenia Programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia csDMARDs) oraz o chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością RZS (w II i kolejnych liniach leczenia Programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, tocilizumabem lub tofacytynibem). Dokładny opis populacji docelowej znajduje się w zapisach programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego¹.

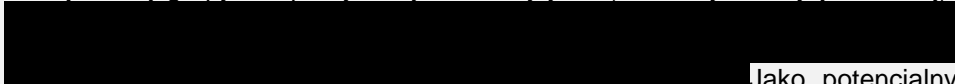
INTERWENCJA

Baricytynib (BAR) stosowany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Olumiant®*, tj. podawany doustnie w dawce 4 mg raz na dobę. Ponadto dopuszcza się stosowanie dawki 2 mg raz na dobę u chorych w wieku ≥ 75 lat, a także 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.

Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej JAK1 i JAK2. Kinazy janusowe są enzymami przekazującymi sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej.

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 kinaz JAK, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.

¹ Zapisy wnioskowanego programu lekowego dopuszczają również zastosowanie baricytynibu zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych tj. po niepowodzeniu leczenia tylko metotreksatem (MTX) w podgrupie chorych z czynnikami złej prognozy.

<p>KOMPARATOR</p>	<p>Mając na uwadze wytyczne kliniczne, u chorych na RZS rozpoczynających leczenie rekomenduje się zastosowanie leków z grupy konwencjonalnych, syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs). W kolejnych etapach leczenia u chorych stosuje się leki z grupy biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bDMARDs) takich jak inhibitory TNF-alfa jak również i z grupy celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (tsDMARDs) takich jak tofacytynib, baricytynib.</p> <p>Obecnie chorzy na RZS z dużą aktywnością choroby po niepowodzeniu leczenia csDMARDs leczeni są w ramach Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i> z zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa, tocilizumabu, tofacytynibu lub baricytynibu. Po niepowodzeniu leczenia I linii Programu lekowego chorzy na RZS mogą zastosować inhibitory TNF-alfa, tocilizumab, tofacytynib lub rytuksumab.</p> <p>Mając na uwadze powyższe przyjęto, że komparatorami w I linii leczenia w Programie lekowym u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby są leki z grupy csDMARDs.</p> <p>Z kolei w przypadku II linii leczenia w Programie lekowym wybór komparatorów został zawężony do tocilizumabu (TCZ) i tofacytynibu (TOF). Tofacytynib należy do tej samej grupy terapeutycznej co baricytynib (inhibitory kinazy janusowej),</p> <p> Jako potencjalny komparator wykluczono również RTX, gdyż zalecany jest on w szczególnych populacjach chorych (m.in. z chorobą nowotworową w wywiadzie), a jego udziały w realizacji programu lekowego są niskie.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa: ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby, ocena obrzęknięcia i bolesności stawów, ocena napięcia bólu, ocena jakości życia, profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).</p> <p>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 i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Olumiant® (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
-

-
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Olumiant® jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.

Obecnie oceniana technologia dostępna jest w Polsce w leczeniu RZS w ramach Programu lekowego B33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Zgodnie z aktualnymi zapisami wskazanego programu lekowego do terapii inhibitorem TNF-alfa, tocilizumabem, tofacytynibem lub baricytynibem kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Europejskiej Ligi Antyreumatycznej (EULAR, ang. *The European League against Rheumatism*), z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:

- wartość DAS28 – większa niż 5,1 albo;
 - wartość DAS – większa niż 3,7 albo;
 - wartość SDAI – większa niż 26.
-

Dodatkowo w ramach Programu lekowego B.33 leczeni są chorzy z innymi postaciami RZS (z postacią uogólnioną, z RZS z wtórną amyloidozą i z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń), niezależnie od aktywności choroby ustalonej na podstawie wyżej wymienionych skal.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Olumiant® (baricytynib), obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek dotyczy bowiem **rozszerzenia kryteriów włączania** chorych do Programu lekowego B33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* o chorych z **umiarkowaną aktywnością RZS** tj. chorych, u których:

- wartość DAS 28 – większa niż 3,2, ale $\leq 5,1$ albo;
- wartość DAS – większa niż 2,4, ale $\leq 3,7$ albo;
- wartość SDAI – większa niż 11,0, ale $\leq 26,0$.

Ponadto obecnie w ramach Programu lekowego B.33 istnieje zastrzeżenie, że baricytynib może być stosowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia. Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym proponowane rozszerzenie Programu lekowego B.33 obejmuje **dopuszczenie baricytynibu do stosowania u dorosłych chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w warunkach drugiej i kolejnych linii leczenia** Programu lekowego B.33.

Zapisy wnioskowanego programu lekowego dopuszczają również zastosowanie baricytynibu zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych tj. po niepowodzeniu jednego csDMARD (metotreksatu) w podgrupie chorych z czynnikami złej prognozy². Dokładny opis populacji docelowej znajduje się w zapisach programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Olumiant®.

² Według wytycznych EULAR 2019 do czynników złej prognozy należą: utrzymująca się umiarkowana lub wysoka aktywność choroby pomimo zastosowania terapii csDMARD zgodnie z oceną za pomocą złożonych narzędzi pomiaru uwzględniających m.in. liczbę zmienionych chorobowo stawów, wysoki poziom wskaźników ostrej fazy, wysoka liczba obrzękniętych stawów, obecność czynnika reumatoidalnego lub ACPA (szczególnie, gdy ich poziom jest wysoki), wczesna obecność nadżerek, niepowodzenie ≥ 2 leków z grupy csDMARDs

Wielkość populacji docelowej opisanej powyżej oszacowano w oparciu o dostępne dane szczegółowo przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (AWSOZ [REDACTED])

3.2. Definicja i klasyfikacja

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *rheumatoid arthritis*) jest układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się symetrycznym nieswoistym zapaleniem stawów oraz występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. U większości osób na początku choroby obserwuje się zapalenie stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-palcowych, nadgarstkowych oraz śródstopno-paliczkowych. Wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby, w zależności od obecności lub braku w surowicy autoprzeciwciał, obejmujących czynnik reumatoidalny (RF, ang. *rheumatoid factor*) w klasie IgM i/lub przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (ACPA, ang. *anti-citrullinated peptide antibodies*). Przebieg choroby, mimo stosowanej terapii, ma charakter przewlekły z nawrotami, prowadzący do postępującej destrukcji stawów, deformacji, niepełnosprawności, inwalidztwa, a nawet przedwczesnego zgonu [Filipowicz-Sosnowska 2002, Majewski 2018, Szczeklik 2020].

W klasyfikacji RZS wykorzystuje się różne skale, w tym wskaźnik stopnia aktywności choroby DAS (ang. *Disease Activity Score*), za pomocą którego określa się aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów. Aktywność choroby i skuteczność leczenia można monitorować także za pomocą innych wskaźników – uproszczonej skali aktywności choroby SDAI (ang. *Simplified Disease Activity Index*) i wskaźnika klinicznej aktywności choroby CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*). Ogółem wyróżnia się 4 stopnie aktywności choroby: remisję, aktywność niską, aktywność umiarkowaną oraz aktywność wysoką. Wartości danej skali oraz odpowiadający im stopień aktywności choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Interpretacja wyniku wg skal oceny aktywności RZS

Skala	DAS28	SDAI	CDAI
Remisja [pkt]	< 2,6	≤ 3,3	≤ 2,8
Aktywność niska [pkt]	≥ 2,6 oraz ≤ 3,2	> 3,4 oraz ≤ 11,0	> 2,8 oraz ≤ 10,0
Aktywność umiarkowana [pkt]	> 3,2 oraz ≤ 5,1	> 11,0 oraz ≤ 26,0	> 10,0 oraz ≤ 22,0

Skala	DAS28	SDAI	CDAI
Aktywność wysoka [pkt]	> 5,1 oraz ≤ 9,4*	> 26,0 oraz ≤ 86,0*	> 22,0 oraz ≤ 76,0*

*zakres możliwych wartości wynosi dla DAS: 0-9,4; dla SDAI: 0,1-86,0; dla CDAI: 0,1-76,0

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2020

W przypadku skali DAS jako dobrą odpowiedź na leczenie określa się zmianę aktywności o $\geq 1,2$ pkt oraz osiągnięcie niskiej aktywności choroby. Odpowiedź umiarkowaną stwierdza się, gdy nastąpi zmiana o $> 0,6$ pkt lub $< 1,2$ pkt, jeśli aktywność jest niska lub umiarkowana lub $\geq 1,2$ pkt, jeśli aktywność jest wysoka lub umiarkowana. Za brak odpowiedzi uznaje się zmianę wartości DAS o $< 0,6$ pkt lub o $< 1,2$ pkt, jeśli aktywność choroby pozostała wysoka. Z kolei, w skali SDAI jako dużą poprawę określa się zmianę aktywności o > 21 pkt. Umiarkowaną poprawę stwierdza się, gdy nastąpi zmiana w zakresie 10-21 pkt, natomiast za brak poprawy uznaje się zmianę wartości SDAI o ≤ 9 pkt [Szczeklik 2020].

Według zaleceń EULAR, remisję choroby oznacza spełnienie wszystkich następujących warunków: liczba bolesnych stawów wynosząca ≤ 1 , liczba obrzękniętych stawów wynosząca ≤ 1 , stężenie CRP wynoszące ≤ 1 mg/dl oraz ogólna ocena aktywności choroby przez chorego w skali VAS (0-10 cm) wynosząca ≤ 1 , lub osiągnięcie wyniku w skali SDAI wynoszącego $\leq 3,3$ pkt [Szczeklik 2020].

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest do końca poznana. Przyjmuje się, że znaczącą rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego odgrywają predyspozycje genetyczne, przede wszystkim obecność antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) klasy II – głównie DRB1. Układ MHC jest zaangażowany w wiązanie białek istotnych w patogenezie choroby. Podłoże genetyczne stanowi w etiologii 40-65% przypadków seropozytywnego RZS, a w postaci seronegatywnej w ok. 20%. W patogenezie mają udział także czynniki środowiskowe, zakażenia wirusowe, bakteryjne lub mykoplazmatyczne, reaktywne formy tlenu, czy też zaburzenia immunologiczne [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2020].

Główną rolę przypisuje się procesom autoimmunologicznym, których podłoże rozwoju stanowią zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, które w znaczący sposób wpływają na zapadalność na RZS, ciężkość przebiegu choroby, a także na skuteczność stosowanych w terapii. Zakłada się, że nieustalony dotychczas czynnik (lub też kilka czynników) endogenny lub egzogenny zapoczątkowuje chorobę u osoby, u której stwierdzono predyspozycje genetyczne do rozwoju schorzenia. Czynnikiem środowiskowym związanym z wystąpieniem RZS jest głównie palenie tytoniu. Na rozwój choroby może wpłynąć także zakażenie bakteriami *Porphyromonas gingivalis*, wywołującymi choroby przyzębia, co prowadzi do nieprawidłowej cytrulinacji białek [Trefler 2009, Szczeklik 2020].

Występowanie choroby u krewnych pierwszego stopnia stwierdza się na poziomie około 10-15%. Prawdopodobieństwo rozwoju RZS u bliźniąt jednojajowych jest czterokrotnie większe niż u bliźniąt dwujajowych, w przypadku których nie różni się ono od ryzyka wystąpienia choroby u rodzeństwa niebędącego bliźniakami [Trefler 2009].

Ponadto, podejrzewa się, iż występowanie tej choroby może być powiązane z działaniem hormonów, gdyż częściej stwierdzana jest u kobiet nigdy niebędących w ciąży niż u kobiet, które przynajmniej raz były ciężarne, oraz znacznie rzadziej u kobiet przyjmujących doustną antykoncepcję. Infekcje będące przyczyną RZS nie są regułą, należą do indywidualnych czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia choroby. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest także otyłość [Symmons 2000].

W RZS istotną rolę odgrywają cytokiny i chemokiny (głównie TNF i IL-6 oraz prawdopodobnie TGF- β), które prowadzą do indukcji i nasilenia odpowiedzi immunologicznej. Następuje aktywacja komórek śródbłonna i przenikanie komórek immunokompetentnych do jamy stawowej. Charakterystyczne dla choroby jest zapalenie błony maziowej, w której zachodzi proliferacja fibroblastów prowadząca do utworzenia agresywnego fenotypu. W efekcie dochodzi do szybkiego pogrubienia błony maziowej poprzez rozrost z 1-3 warstw fibroblastów nawet do 12 warstw. Aktywacja fibroblastów, limfocytów T i B, monocytów i makrofagów, w konsekwencji prowadzi do pobudzenia osteoklastów poprzez kontakt liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika RANKL z jego receptorem. Inicjacja i podtrzymanie choroby związane jest z odpowiedzią limfocytów T (komórek pamięci) na nieznany antygen lub antygeny u osoby z predyspozycjami genetycznymi. W wyniku pobudzenia limfocytów T dochodzi do uwolnienia cytokin – głównie interleukiny 2 (IL-2) i interferonu gamma (IFN-gamma), aktywujących monocyty i makrofagi, które z kolei uwalniają interleukinę 1 (IL-1),

czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor*) oraz czynniki wzrostu. Dlatego też w naciekach zapalnych stwierdza się przewagę limfocytów T CD4³ (pomocniczych) nad T CD8⁴ (supresorowych) oraz występowanie komórek plazmatycznych. Dochodzi do powstania nadżerek kostnych, powstających w miejscach połączenia chrząstki, okostnowego przyczepu błony maziowej i kości, niszczenia chrząstki stawowej (w wyniku rozkładu przez metaloproteinazy i inne enzymy) oraz destrukcji stawu, a co za tym idzie – trwałej niepełnosprawności [Szczeklik 2012, Sudół-Szopińska 2016, Szczeklik 2020].

Ze względu na swoją patologię RZS zalicza się do chorób heterogennych, co z kolei warunkuje występowanie podtypów choroby oraz zróżnicowanego przebiegu [Szczeklik 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Obecnie 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 Europejską Ligę Antyreumatyczną (EULAR), opublikowanych we wrześniu 2010 roku [Szczeklik 2020].

Kryteria te stosuje się w populacji chorych, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej 1 stawu i zapalenia tego nie można wyjaśnić występowaniem innej choroby. Kryteria podzielono na cztery grupy: zajęte stawy, wyniki badań serologicznych, czas trwania zapalenia stawów i wskaźniki ostrej fazy: białko C-reaktywne (CRP, ang. *C Reactive Protein*) i odczyn Biernackiego (OB – miara szybkości opadania czerwonych krwinek w osoczu w jednostce czasu). Przy czym jako zajęcie stawu określa się obrzęk lub tkliwość w trakcie badania wskazujące na zapalenie stawów, które można potwierdzić za pomocą badań obrazowych. RZS rozpoznaje się, jeżeli chory uzyskał co najmniej 6 punktów wg tych kryteriów. W przypadku gdy wynik jest mniejszy niż 6 punktów, chory może spełniać kryteria:

- prospektywnie – nasilające się z czasem objawy choroby;

³ ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4

⁴ ang. *cluster of differentiation 8* – antygen różnicowania komórkowego 8

- retrospektywnie – jeśli dane dotyczące wszystkich czterech domen zostały odpowiednio zarejestrowane w przeszłości [Aletaha 2018, Szczeklik 2020].

Szczegółowe kryteria zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Aletaha 2018 i Szczeklik 2020

*stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy

**stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II-V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka

***oprócz ≥ 1 małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże (np. skroniowo-żuchwowy, barkowo-obojczykowy, mostkowo-obojczykowy i in.)

[^]wynik ujemny oznacza wartości wyrażone w IU, nieprzekraczające GGN (wartość $\leq 3 \times$ GGN oznacza niskie miano, natomiast wartość $>3 \times$ GGN oznacza wysokie miano)

^{^^}oznacza podany przez chorego czas trwania przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia błony maziowej (np. ból, obrzęk, tkliwość) stawów zmienionych chorobowo w chwili oceny chorego, niezależnie czy jest leczony

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest:

- dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, szczególnie ocena układu ruchu;
- wykonanie badań laboratoryjnych – podstawowy zakres obejmuje:

⁵ ang. *anti-citrullinated protein antibodies* – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi

- poziom OB - wynik powyżej 30 mm po 1 godz. jest często obserwowany już na początku choroby;
- poziom CRP oraz fibrynogenu – u chorych obserwuje się zwiększone stężenie w surowicy powyżej 7 mg/l;
- badanie na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w klasie IgM⁶ – obserwuje się we krwi u około 75% chorych; wysokie miano RF koreluje z szybką destrukcją stawów i wystąpieniem zmian pozastawowych;
- badanie na obecność przeciwciał ACPA we krwi – obserwuje się u około 40% chorych bez RF IgM, dla RZS czułość testu to około 50%, swoistość 98%;
- badanie na obecność przeciwciał przeciwjądrowych we krwi – obecne w niskim mianie u 10% chorych z aktywną postacią choroby;
- morfologię krwi z obrazem odsetkowym; niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna (stężenie hemoglobiny około 10 g/dl), niewielka leukocytoza z prawidłowym obrazem odsetkowym, nadpłytkowość lub małopłytkowość;
- proteinogram osocza – obserwuje się zwiększone stężenie globulin alfa-1 (powyżej 2-5% białka całkowitego) i alfa-2 (powyżej 7-13% białka całkowitego) w osoczu;
- aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT, ang. *alanine aminotransferase*) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*) w surowicy – u chorych obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz;
- stężenie kwasu moczowego, kreatyniny i elektrolitów w osoczu – u chorych możliwe jest zwiększenie stężenia kwasu moczowego, zmniejszenie stężenia kreatyniny;
- badania ogólne moczu – białkomocz może się pojawić w późniejszym okresie choroby;
- badanie płynu stawowego – w celu wykluczenia innej choroby stawów;
- wykonanie odpowiednich badań obrazowych, obejmujące RTG rąk, stóp i innych zajętych stawów, a w razie prawidłowego obrazu – ultrasonografię (USG) oraz

⁶ Immunoglobuliny M

rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*), tomografia komputerowa (TK) jest mniej przydatna [Szczeklik 2020].

U chorych wykonuje się również badanie płynu stawowego. Płyn stawowy u chorych na RZS jest jasny, nieco mętny (z powodu zawartości fibryny), zawiera 5 000 – 25 000 leukocytów w 1 mm³ (wartość prawidłowa $\leq 2\ 000/\text{mm}^3$), z czego 85% stanowią granulocyty (wartość prawidłowa <25%). W płynie mogą być również obecne ragocyty (neutrofile, makrofagi, monocyty lub synowiocyty, które sfagocytowały kompleksy immunologiczne). Stężenie glukozy w płynie jest zmniejszone (nawet poniżej 1,5 mmol/l, przy czym wartość prawidłowa przyjmuje wartości $\geq 4,2$ mmol/l). Obecność RF w płynie stawowym może poprzedzać jego pojawienie się we krwi [Kokot 2006, Szczeklik 2020].

Badania obrazowe stanowią ważny element diagnostyki reumatoidalnego zapalenia stawów. Pełnią one istotną rolę, zarówno w rozpoznaniu, jak i w monitorowaniu przebiegu tej choroby. Badania obrazowe obejmują m. in.: badanie radiologiczne, USG oraz MRI. Ultrasonografię i rezonans magnetyczny uznaje się za techniki obrazowania o dużej dokładności, które umożliwiają wykrycie zmian części korowej kości oraz nadżerek znacznie wcześniej niż w przypadku badania radiologicznego. Dodatkowo USG uznaje się za badanie generujące stosunkowo niskie koszty i szeroko dostępne dla chorych (wysokie bezpieczeństwo wykonywania USG) [Jura-Półtorak 2011, Sudół-Szopińska 2016].

Metodą z wyboru w diagnostyce i kontroli chorych na RZS pozostaje jednak radiografia konwencjonalna – ze względu na możliwość uwidocznienia zmian strukturalnych, a także powtarzalność metody i jej nieskomplikowany charakter. Do wad radiografii należą: negatywny wpływ promieniowania jonizującego (a tym samym brak możliwości częstego powtarzania) oraz ograniczone możliwości rozpoznania wczesnych etapów choroby zajmującej tkanki miękkie i tkankę kostną podchrzęstną oraz wczesnych zmian destrukcyjnych [Sudół-Szopińska 2016].

Rozpoznanie różnicowe powinno obejmować m.in. takie choroby jak: toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna moczanowa [Jura-Półtorak 2011].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Początek reumatoidalnego zapalenia stawów jest nieswoisty, często objawia się ogólnym osłabieniem, uczuciem zmęczenia, rozbicia, stanem podgorączkowym, zwiększoną potliwością, spadkiem łaknienia i ubytkiem masy ciała. Biorąc pod uwagę powyższe, rozpoznanie RZS może być trudne, zwłaszcza w początkowych stadiach choroby [*Jura-Półtorak 2011*].

Objawy występujące w przebiegu RZS można podzielić na:

- objawy charakterystyczne:
 - ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp;
 - sztywność poranna stawów;
- zmiany w układzie ruchu:
 - zapalenie stawów;
 - obrzęk i bolesność stawów;
- zmiany pozastawowe:
 - guzki reumatoidalne;
 - zmiany w układzie krążenia;
 - zmiany w płucach;
 - zmiany w narządzie wzroku;
 - zmiany w nerkach;
 - zapalenie naczyń;
 - zmiany w układzie nerwowym [*Szczeklik 2020*].

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów wyróżnia się wg Steinbrockera cztery **okresy kliniczne choroby**, uwzględniające radiologiczne kryteria zmian stawowych, przedstawione w tabeli poniżej [*Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2020*].

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Jura-Półtorak 2011* i *Szczeklik 2020*

Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów jest zróżnicowany. Istnieją zarówno przypadki o dużej dynamice przebiegu choroby, jak i przypadki o łagodnym i bardzo powolnym postępie uszkodzenia stawów i narządów wewnętrznych. Częstość zachorowań osiąga szczyt w 4. i 5. dekadzie życia. U około 70% chorych choroba charakteryzuje się stałym postępowaniem zmian chorobowych z okresami zaostrzeń objawów i remisji. Przebieg łagodny z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją stwierdza się u około 15% chorych. Jedynie u 10% chorych remisje są długotrwałe – kilkuletnie. Zaostrzenia choroby łączą się z nasileniem objawów klinicznych, zwiększeniem liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wydłużeniem czasu trwania sztywności porannej, zmniejszeniem wydolności czynnościowej oraz wzrostem OB i CRP. U ponad 70% chorych z aktywnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat dochodzi do ich znacznego uszkodzenia [*Szczeklik 2020*].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Zarówno przebieg RZS, jak i odpowiedź na leczenie są indywidualnie zróżnicowane u poszczególnych chorych. Postęp choroby może być najszybszy w ciągu pierwszych lat jej trwania, a u części chorych przebieg i progresja zmian ma charakter ciągły. Należy zwrócić uwagę, iż na korzystne rokowanie, zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego, szczególny wpływ ma czas, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do

rozpoczęcia odpowiedniego, najskuteczniejszego leczenia (tzw. okno terapeutyczne). U chorych na RZS czas ten wynosi 12 tygodni [Głuszko 2012, NICE 2018].

W wytycznych EULAR opublikowanych w 2019 roku wyodrębniono następujące wskaźniki prognostyczne ciężkiej postaci RZS:

- trwale umiarkowana lub wysoka aktywność choroby pomimo zastosowania csDMARD, oceniona na podstawie złożonych wskaźników, w tym liczby obrzękniętych stawów;
- wysokie stężenie wskaźników ostrej fazy (OB, CRP, cytokin, zwłaszcza interleukiny 6 (IL-6));
- duża liczba obrzękniętych stawów;
- wysokie miano autoprzeciwciał (RF i/lub ACPA);
- występowanie wczesnych nadżerek stawowych;
- niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma lekami z grupy csDMARDs [EULAR 2019, EULAR 2016].

Ponadto jako niekorzystne czynniki rokownicze wymienia się wcześniej występującą niepełnosprawność, początek choroby w starszym wieku oraz istnienie zmian pozastawowych [Albrecht 2017, Filipowicz -Sosnowska 2008].

Do najczęstszych objawów pozastawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów należą:

- guzki reumatoidalne (występujące u około 25% chorych na RZS);
 - zmiany w układzie krążenia (zapalenie osierdzia, miażdżyca i incydenty zakrzepowozatorowe, zmiany w mięśniu sercowym i na zastawkach, nadciśnienie płucne);
 - zmiany w układzie oddechowym (guzki reumatoidalne w płucach, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików i włóknienie płuc);
 - zmiany w narządzie wzroku (zapalenie twardówki i nadtwardówki, suche złuszczone zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena);
 - zmiany w nerkach (śródmiaższowe zapalenie nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek, skrobiawica nerek);
 - zapalenie naczyń;
 - zmiany w układzie nerwowym (zespół cieśni nadgarstka, polineuropatia);
 - powiększenie śledziony;
-

- powiększenie węzłów chłonnych [Rosławski 1991, Jura-Półtorak 2011].

U 70% chorych z aktywnym, seropozytywnym RZS, u których choroba zajmuje wiele stawów, w czasie 2 lat dochodzi do ich uszkodzenia. Natomiast u około 25% leczonych chorych, w ciągu 5 lat osiągnięta jest remisja kliniczna, umożliwiającą redukcję dawkowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*). Niemniej jednak u części z tych chorych dochodzi do nawrotu i konieczności ponownego zintensyfikowania terapii farmakologicznej [EULAR 2019, Szczeklik 2020].

Szacuje się, że obecnie co czwarta osoba chora na RZS wymaga leczenia operacyjnego oraz wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Z kolei zdolność do pracy traci około 50% chorych po 5 latach, a u większości chorych następuje to po około 10 latach choroby [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2020]. Jednakże warto zaznaczyć, iż w ostatnich latach, z powodu rozpowszechnienia terapii biologicznych, a także odpowiednio szybkiego wdrożenia pierwszego leczenia, zwiększa się odsetek chorych z utrzymującą się niską aktywnością choroby, a co się z tym wiąże, niepełnosprawność będzie rozwijała się wolniej i u mniejszego odsetka chorych. U osób, u których terapię rozpoczęto z opóźnieniem, obserwowany jest istotnie szybszy postęp niepełnosprawności na przestrzeni 20 lat [Cross 2014, Gwinnutt 2017]. 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 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie aktywności choroby jest szczególnie ważne w czasie leczenia, w celu osiągnięcia remisji lub małej aktywności choroby. Zazwyczaj ocena skuteczności leczenia i działań niepożądanych leków w początkowej fazie leczenia odbywa się na wizytach kontrolnych, co 1-3 miesięcy, a w późniejszym etapie co 6-12 miesięcy. Monitorowanie obejmuje określenie następujących parametrów:

- aktywności choroby i stopnia uszkodzenia stawów, wykorzystując w tym celu m.in.:
 - skale kliniczne do oceny aktywności RZS: skala aktywności choroby (DAS, ang. *Disease Activity Score*) – wersja DAS28, uproszczona skala aktywności choroby (SDAI, ang. *Simplified Disease Activity Index*), wskaźnik klinicznej aktywności choroby (CDAI, ang. *Clinical Disease Activity Index*);

-
- ocenę natężenia bólu: wzrokowa skala analogowa (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) oraz 11-punktowa skala numeryczna (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*);
 - zbiorczą ocenę stanu zdrowia przez chorego i lekarza;
 - ocenę jakości życia: np. za pomocą kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ, ang. *Health Assessment Questionnaire*) oraz formularza SF-36;
 - ocenę niepełnosprawności: wskaźnik niepełnosprawności wg kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*);
 - wskaźniki laboratoryjne: OB, CRP, morfologia krwi, stężenie kreatyniny, eGFR, aktywność AIAT i/lub AspAT oraz stężenie albuminy w surowicy;
 - badanie obrazowe RTG stawów rąk i stóp, co 6-12 miesięcy przez pierwsze kilka lat trwania choroby oraz ewentualnie innych zajętych stawów;
 - badanie MR i/lub USG stawów z oceną przepływu naczyniowego w błonie maziowej;
 - oceny działań niepożądanych (profil bezpieczeństwa);
 - ryzyka sercowo-naczyniowego – co 5 lat lub częściej w zależności od chorób współistniejących i stosowanego leczenia, w tym: kontrola lipidogramu, glikemii, ciśnienia tętniczego w warunkach domowych i w trakcie wizyt u lekarza oraz zalecanie zaprzestania palenia tytoniu [Szczeklik 2020].

Szczegółowy opis skal do oceny aktywności RZS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skale do oceny aktywności RZS

Skala	Składowe	Interpretacja wyniku
DAS	<p>W praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28. Wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora, który uwzględnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczbę obrzękniętych stawów; liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstka, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barku i kolanowe); OB lub CRP; ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wzrokowej skali analogowej (VAS, 0–100). 	<p>Zakres możliwych wartości to: 0-9,4</p> <p><u>Ocena aktywności choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <2,6 pkt – remisja; ≤3,2 – aktywność mała; >3,2 i ≤5,1 – aktywność umiarkowana; >5,1 – aktywność duża. <p><u>Ocena odpowiedzi na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dobra – zmiana aktywności o ≥1,2 i aktywność mała; umiarkowana – zmiana o >0,6 i <1,2 i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 i aktywność duża lub umiarkowana; brak odpowiedzi – zmiana o <0,6 albo o <1,2 i aktywność duża.
SDAI	<p>Skala uwzględnia te same stawy co DAS28, ale nie wymaga kalkulatora.</p> <p>Wartość SDAI stanowi suma:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczby bolesnych stawów; liczby obrzękniętych stawów; ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0-10 cm); ogólnej oceny aktywności choroby; przez lekarza wg skali VAS (0-10 cm); stężenia CRP (0,1-0 mg/dl). 	<p>Zakres możliwych wartości to: 0,1-86</p> <p><u>Ocena aktywności choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≤3,3 – remisja; ≤11 – aktywność mała; >11 i ≤26 – aktywność umiarkowana; >26 – aktywność duża. <p><u>Ocena odpowiedzi na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> duża poprawa – zmiana o >21; poprawa umiarkowana – zmiana o 10-21; brak poprawy – zmiana o ≤9.
CDAI	<p>Składowe identyczne jak dla skali SDAI, bez uwzględniania stężenia CRP.</p>	<p>Zakres możliwych wartości to: 0,1-76</p> <p><u>Ocena aktywności choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≤2,8 – remisja; ≤10 – aktywność mała; >10 i ≤22 – aktywność umiarkowana; >22 – aktywność duża.
Kryteria remisji wg ACR/EULAR	<p>Spełnione wszystkie poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba bolesnych stawów ≤1; liczba obrzękniętych stawów ≤1; stężenie CRP (mg/dl) ≤1; ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0-10) ≤1; albo SDAI ≤3,3. 	<p>Zalecane przez EULAR do oceny skuteczności leczenia w praktyce klinicznej.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2020 i strony internetowej Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/table/B16.16.1-3>. (data dostępu 04.12.2020 r.)

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

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

- ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (na podstawie skal DAS, DAS28, SDAI, CDAI, skali ACR (ACR20⁷, ACR50⁸, ACR70⁹), a także ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS, ang. *van der Heijde-modified Total Sharp Score*);
- ocena natężenia bólu (wyniki w skali VAS i NRS);
- ocena sztywności stawów (wskaźnik porannej sztywności stawów (MJS, ang. *morning joint stiffness*) lub ocena nasilenia sztywności w skali NRS);
- ocena jakości życia:
 - wynik kwestionariusza SF-36;
 - wynik kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (FACIT, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*);
 - ocena zmęczenia w skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*);
 - ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. radiologiczne kryteria oceny zmian stawowych wg Steinbrockera, stopień sprawności fizycznej wg Steinbrockera);
 - ocena za pomocą kwestionariusza HAQ (w tym ocena niepełnosprawności – wynik kwestionariusza HAQ-DI);
- profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Częstość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w populacji ogólnej zawiera się w przedziale od 0,3% do 1,5%, natomiast dla dorosłych w populacji europejskiej wynosi 0,8%. W Ameryce Północnej oraz państwach Europy Północnej, częstość występowania zachorowania na RZS szacuje się na 20-50 przypadków na 100 000 osób. Przyjmuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób. Największa

⁷ ang. *American College of Rheumatology 20% improvement* – 20-procentowa poprawa w skali ACR


⁸ ang. *American College of Rheumatology 50% improvement* – 50-procentowa poprawa w skali ACR




⁹ ang. *American College of Rheumatology 70% improvement* – 70-procentowa poprawa w skali ACR

zapadalność na reumatoidalne zapalenie stawów przypada na 4-5. dekadę życia, przy czym kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [*Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2020*].

Ponadto, wskaźniki epidemiologiczne dla poszczególnych subpopulacji leczonych w ramach Programu lekowego B.33 wynoszą dla:

- RZS o wysokiej aktywności: wskaźnik chorobowości na RZS o umiarkowanej do wysokiej aktywności w ogólnej populacji w Norwegii wynosi 0,286% [*Kvien 1997*]. Na podstawie badań epidemiologicznych w Polsce, można przyjąć, iż odsetek osób z wysoką aktywnością choroby (DAS28 >5,1 pkt) wynosi u chorych nowo rozpoznanych 56%, a u chorych, u których zastosowano co najmniej 1 lek z grupy DMARDs – 10,8% [*Batko 2017*];
- RZS z postacią uogólnioną – zespół Stilla u dorosłych: roczny współczynnik zachorowalności wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób [*Castaneda 2016*]. Nie odnaleziono danych dla populacji polskiej;
- RZS z wtórną amyloidozą: rozpowszechnienie może być niedoszacowane, jednak przyjmuje się, iż w Europie współczynnik zachorowalności wynosi 5-20% chorych z RZS (najwyższy wskaźnik stwierdzono w Finlandii). Natomiast współczynnik chorobowości dla krajów zachodnich wynosi 0,5-0,86% [*Kuroda 2013*]. Nie odnaleziono danych dla populacji polskiej;
- RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń: dane dla Stanów Zjednoczonych z 2006 roku wskazują, iż zapalenie naczyń występuje u około 15-33 osób na 1 000 chorych z RZS [*Bartels 2009*]. Nie odnaleziono danych dla populacji polskiej.

Wielkość populacji docelowej opisanej powyżej oszacowano w oparciu o dostępne dane szczegółowo przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (AWSOZ). 



Obciążenie choroba

Występowanie dolegliwości bólowych

Objawy bólowe uznaje się za kluczowe w przypadku chorych na RZS. Z perspektywy chorego, złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważniejszy efekt terapeutyczny w porównaniu z uzyskaniem korzystnych zmian klinicznych w obrazie radiologicznym (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów). Ból w największym stopniu wpływa na obniżenie jakości życia chorych [Cutolo 2014, Taylor 2016].

W 2009 roku przeprowadzono międzynarodowe badanie ankietowe na blisko 2 tys. kobiet z 5 państw europejskich, Stanów Zjednoczonych oraz Kanady – badanie *Good Days Fast*. W badaniu oceniano wpływ choroby na codzienne aktywności, relacje społeczne, produktywność w pracy, samopoczucie emocjonalne, postępowanie w przypadku objawów bólowych, współpracę z lekarzem, a także postrzeganie przez chore dni jako „dni dobre”. Według wyników tego badania, u 63% chorych kobiet ból występował każdego dnia, a u 75% chorych konieczne było stosowanie leków przeciwbólowych. Większość analizowanych chorych (67%) stale poszukiwało nowych możliwości terapeutycznych leczenia bólu, a brak dolegliwości bólowych stanowił najważniejszy aspekt determinujący uznanie dnia jako „dobry dzień”. 68% chorych ukrywało swoje objawy bólowe przed osobami z otoczenia, a 54% chorych uważało, że spotykają się z brakiem zrozumienia pod tym względem. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane pochodzące z badania *Good Days Fast* [Strand 2015].

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Strand 2015*

Przegląd dostępnej literatury analizującej informacje odnośnie chorych na RZS, wskazuje, iż dolegliwości bólowe utrzymują się u wielu chorych pomimo stosowanego leczenia, a ocena odczuwalnego bólu wg kryteriów służących do oceny akceptowalnego stanu zaawansowania (PASS, ang. *Patient Acceptable Symptom State*) świadczy o przekraczaniu zalecanych wartości granicznych przyjętych jako akceptowalne [Taylor 2016].

Występowanie zmęczenia

Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Nieakceptowalne natężenie zmęczenia utrzymuje się u znacznego odsetka chorych, pomimo prowadzonego postępowania terapeutycznego. Terapie biologiczne podawane z metotreksatem często nie wykazują skuteczności w osiągnięciu istotnej poprawy odczuwania zmęczenia, a chorzy nieodpowiadający na leczenie metotreksatem stale odczuwają utrudnienia związane z objawami zmęczenia. Obserwuje się, iż stale odczuwane zmęczenie negatywnie wpływa na jakość życia u ponad 50% chorych na RZS. Wykazano, iż zmęczenie w tej populacji w większym stopniu wpływa na jakość życia niż u osób zdrowych. U chorych na RZS obserwuje się wyższe współczynniki niepokoju, niepełnosprawności, stresu społecznego oraz mniejsze wsparcie społeczne [Cutolo 2014, Taylor 2016].

Dostępne wyniki badań sugerują, iż zmęczenie u chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby ma znacznie większe nasilenie niż u chorych z niską aktywnością choroby. Również u chorych z wyższym poziomem markerów stanu zapalnego (liczba obrzękniętych/bolesnych stawów, stężenie CRP) obserwuje się zmęczenie o większej ciężkości niż w przypadku chorych z niskim poziomem markerów stanu zapalnego – dane na podstawie długookresowego badania (8-letni okres obserwacji), przeprowadzonego z udziałem 626 chorych z Holandii. Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na dodatnią korelację pomiędzy zmęczeniem a dolegliwościami bólowymi (czynnik dominujący), stężeniem CRP, wynikiem w skali DAS28¹⁰ oraz poziomem OB [Madsen 2016, Taylor 2016, Van Steenbergen 2015].

¹⁰ skala aktywności choroby (DAS, ang. *Disease Activity Score*) – wersja DAS28

Pomimo, iż redukcja zmęczenia postrzegana jest jako istotny cel terapeutyczny u 40-80% chorych, w wielu badaniach klinicznych nie ocenia się tego objawu. Chorzy otrzymujący terapie biologiczne w połączeniu z metotreksatem (MTX), często nie obserwują klinicznie istotnej poprawy w ocenie odczuwania zmęczenia podczas stosowanej terapii. Chorzy po niepowodzeniu terapii MTX nadal odczuwają zmęczenie, pomimo stosowania schematu terapeutycznego opartego o bDMARDs [Taylor 2016].

Ograniczenie sprawności fizycznej

Niepełnosprawność fizyczna spowodowana rozwojem RZS negatywnie wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych aktywności. Związana jest z poranną sztywnością stawów, zmniejszeniem produktywności w pracy oraz niezdolnością do pracy [Cutolo 2014, Bączyk 2017].

Wyniki kwestionariusza SF-36 analizowane w badaniach klinicznych wskazują na większy udział funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych w określaniu jakości życia u chorych, niż udział funkcjonowania psychicznego [Cutolo 2014].

Obniżenie sprawności u chorych jest związane z progresją RZS oraz zwiększeniem aktywności choroby. W badaniu przeprowadzonym wśród chorych z Wielkiej Brytanii, oceniającym wpływ aktywności choroby (skala DAS28) na obniżenie sprawności wśród 194 chorych z wczesnym RZS (czas trwania choroby <12 miesięcy), leczonych DMARDs w zmiennych dawkach, u chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby raportowano stały wzrost wyniku w skali HAQ, świadczący o pogorszeniu się sprawności, pomimo prowadzonej terapii csDMARDs. Utrzymująca się umiarkowana aktywność choroby również związana jest z istotnym obniżeniem sprawności, podobnie jak w przypadku chorych z wysoką aktywnością choroby (10% vs 21%). Podsumowując, niezależnie od stosowanego leczenia, obniżenie sprawności ruchowej u chorych utrzymuje się na nieakceptowalnym poziomie, w szczególności u chorych, którzy nie uzyskali istotnej klinicznie poprawy w ocenie objawów choroby [Conaghan 2010].

Perspektywa społeczno-ekonomiczna

Co czwarta osoba chora na RZS prawdopodobnie wymaga leczenia operacyjnego na skutek zniszczenia m.in. dużego stawu, np. kolanowego. Jak wspomniano wcześniej, po pięciu latach

choroby, 50% chorych traci zdolność do wykonywania pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100% [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2020].

W perspektywie społecznej, czynnikami wpływającymi na jakość życia u chorych na RZS są m.in.: uporczywy ból, postępująca niesprawność fizyczna, zmęczenie, depresja, czy stosowane leczenie. Czynniki te w znacznym stopniu oddziałują na funkcjonowanie chorego w społeczeństwie. Dodatkowym problemem wpływającym na udział w życiu społecznym są również problemy natury psychologicznej oraz podejście osób na RZS do tematu swojego zdrowia [Moćko 2013].

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 [Rośławski 1991, Sierakowska 2013].

Choroby reumatyczne prowadzą zarówno do zwiększonej absencji, czyli liczby opuszczonych dni roboczych, jak i prezenteizmu, czyli nieefektywnej obecności w pracy lub obecności w pracy mimo choroby. Szacuje się, że w czasie 10 lat od momentu wystąpienia pierwszych objawów RZS, 32-50% chorych rezygnuje z pracy, a straty generowane przez opuszczanie dni pracy i nieefektywną obecność chorego w pracy wynoszą odpowiednio 0,2 dnia oraz 3,2 dni na każde 20 dni roboczych. W obserwacyjnym badaniu z 2012 roku, Braakman-Jansen i wsp. wykazali, że średni tygodniowy koszt w przeliczeniu na jednego chorego na RZS, wynikający z prezenteizmu wahał się od 79\$ do 318\$, zależnie od kwestionariusza [Raciborski 2013].

W Polsce około 220 tys. osób cierpi na reumatoidalne zapalenie stawów, z czego ponad połowę stanowią chorzy w wieku produkcyjnym. Obciążenie chorobą sprawia jednak, że 60% chorych nie jest aktywnych zawodowo, co w konsekwencji prowadzi do znacznego wzrostu kosztów pośrednich, które mogą być nawet siedmiokrotnie większe niż koszty samego leczenia [Medycyna Praktyczna 2017]. Instytut Reumatologii w Warszawie w 2014 roku wydał raport, z którego wynika, że w 2010 roku bezpośrednie koszty leczenia RZS na podstawie danych NFZ (kontrakty podpisane na leczenie szpitalne, ambulatoryjną opiekę specjalistyczną

oraz programy lekowe) sięgnęły ponad 206,5 mln zł. W raporcie oszacowano także wszystkie koszty świadczeń medycznych udzielonych chorym na RZS, które w 2010 roku wyniosły 1,2 mld zł, z czego wydatki związane bezpośrednio z opieką reumatologiczną stanowiły zaledwie 16,8% (206,5 mln zł). W 2012 roku koszty związane z ambulatoryjną opieką specjalistyczną w RZS wyniosły łącznie 16 mln zł, koszty rehabilitacji wyniosły 13,3 mln zł, a koszty leczenia uzdrowskiego 14,8 mln zł [Raport IR 2014]. Całkowite wydatki budżetowe związane z leczeniem RZS w 2012 roku wyniosły blisko 2,8 mld zł, przy uwzględnieniu świadczeń społecznych, wypłacanych przez ZUS, a także kosztów związanych z nieobecnością pracowników, z czego 400 mln zł stanowiły koszty bezpośrednie [Medycyna Praktyczna 2017]. Według danych ZUS w 2013 roku z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06) wystawiono prawie 35 000 zwolnień lekarskich z tytułu choroby na łączną sumę 535 400 dni. W kontekście kosztów pośrednich choroby liczba dni absencji chorobowej jest niezwykle istotna, jednakże nie pokazuje ona wpływu danej jednostki chorobowej na gospodarkę oraz produkt krajowy brutto. Na podstawie przyjętego przez autorów przelicznika koszt pośredni absencji chorobowej w następstwie RZS w 2013 roku oszacowano na 113,5 mln zł. Na podstawie danych epidemiologicznych, autorzy raportu przedstawili również ocenę szacunkową dotyczącą kosztów pośrednich, w tym związaną z nieefektywną obecnością chorych w pracy. Koszt nieefektywnej obecności w pracy, liczony na podstawie wartości PKB w przypadku RZS wyniósł 860 mln zł, a przy uwzględnieniu stawki godzinowej brutto było to 570 mln zł [Raport IR 2014].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje dotyczące zalecanego sposobu postępowania w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie Programu lekowego: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) – Załącznik B.33* oraz analizy sytuacji refundacyjnej w Polsce na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.* (dalej zwanego *Obwieszczeniem MZ.*).

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 16 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany w języku polskim. Ponadto odnaleziono raport PTR z 2020 roku dotyczący leczenia chorób zapalnych stawów w Polsce.

Najnowsze spośród wytycznych dotyczących leczenia RZS zostały opublikowane przez organizacje *EULAR*, *NICE* oraz *SFR*. Dokumenty te są aktualizacją wytycznych wydanych przez niniejsze organizacje we wcześniejszych latach. W 2019 roku wydano aktualizację wytycznych *EULAR* oraz *SFR* (*EULAR 2019*, *SFR 2019*). Natomiast wytyczne *NICE* zostały zaktualizowane w 2020 roku (*NICE 2020*).

Należy zaznaczyć, iż w wytycznych wydanych przez *NICE* w 2015 roku, odwoływano się do rekomendacji finansowych wydanych dla terapii biologicznymi DMARDs (bDMARDs, ang. *biologic DMARDs*) w oddzielnie opublikowanych dokumentach, dlatego też w celu zaprezentowania pełnych zaleceń *NICE*, włączono również 6 dokumentów wydanych przez *NICE* w latach 2010-2017¹¹.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
NICE	2020, 2015 oraz 2010, 2011, 2012, 2016a, 2016b i 2017	Leczenie chorych na RZS

¹¹ 1 z dokumentów stanowi rekomendację finansową dla BAR we wnioskowanym wskazaniu, w związku z tym zostanie on szczegółowo opisany również w kolejnym rozdziale odnoszącym się do opisu rekomendacji finansowych dla interwencji badane)

¹² ACR, ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne; BSR/BHPR, ang. *British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści ds. Reumatologii; CRA, ang. *Canadian Rheumatology Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; EULAR, ang. *The European*

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
EULAR	2019	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs
ISR	2019	Leczenie chorych na RZS
SFR	2019	Postępowanie u chorych na RZS
SSR	2019	Leczenie chorych na RZS
ACR	2015	Leczenie chorych na RZS
GSR	2014	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs
BSR/BHPR	2013	Terapia tocilizumabem (TCZ) u chorych na RZS
CRA	2012	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem DMARDs

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Zalecenia polskie	2012	Postępowanie terapeutyczne w RZS

Odnalezione polskie zalecenia terapeutyczne (*Głuszko 2012*) stanowią dokument odnoszący się bezpośrednio do wytycznych *EULAR* z 2010 roku. Zalecenia wydane przez *EULAR* zostały zaktualizowane w 2019 roku. Dlatego też polskie zalecenia należy traktować z ograniczeniem co do ich aktualności, a jako najważniejsze uznano dokument europejskich wytycznych. Dodatkowo, warto wspomnieć o opublikowanej uchwale Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 8 lutego 2017 roku w sprawie przystąpienia do opracowania nowych rekomendacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w wybranych, najczęściej spotykanych chorobach reumatycznych, z uwzględnieniem m.in. najnowszych rekomendacji *EULAR* [*PTR 2017*]. Na dzień przeprowadzania wyszukiwania nie odnaleziono jednak oficjalnego dokumentu stanowiącego aktualne polskie wytyczne leczenia RZS.

League against Rheumatism – Europejska Liga Antyreumatyczna; GSR, ang. *German Society of Rheumatology* – Niemieckie Towarzystwo Reumatologiczne; ISR ang. *Italian Society for Rheumatology* – włoskie 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, SSR ang. *Spanish Society of Rheumatology* – hiszpańskie towarzystwo reumatologiczne

W raporcie PTR dotyczącym leczenia chorób zapalnych stawów w Polsce wydanym w 2020 roku wskazano następujące opcje leczenia RZS (w oparciu o wytyczne *EULAR*):

- leczenie I linii: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna i leki antymalaryczne;
- kolejna linia leczenia (chorzy, u których nie uzyskano remisji z pomocą klasycznych terapii lub z niską aktywnością choroby): leki biologiczne lub syntetyczne leki celowane. Spośród leków biologicznych – inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, golimumab), blokery interleukiny 6 (tocilizumab, sarilumab) oraz p/ciało anti-CD20 (rytuksymab); z kolei do leków z grupy celowanych leków syntetycznych należą inhibitory kinaz janusowych: baricytynib, tofacytynib i upadacytynib [*Stajszczyk 2020*].

Ponadto w powyższym dokumencie autorzy zwracają szczególną uwagę na znaczenie zniesienia ograniczeń czasu leczenia w programach lekowych w reumatologii, podkreślając, że ograniczanie czasu terapii jest niezgodne z aktualnymi rekomendacjami i obecną wiedzą medyczną; wskazując chociażby na fakt, że w wytycznych EULAR nie ma zapisów odnoszących się do maksymalnego czasu trwania terapii [*Stajszczyk 2020*].

Poniżej zaprezentowano ogólne zasady zalecanego postępowania terapeutycznego u chorych na RZS w oparciu o najnowsze wytyczne *EULAR 2019*, natomiast szczegółowy opis zaleceń przedstawiono przede wszystkim w odniesieniu do chorych stanowiących wnioskowaną populację dla baricytynibu, tj. chorych po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania csDMARDs/bDMARDs.

Ogólne zasady postępowania (na podstawie *EULAR 2019*)

Leczenie chorych na RZS jest wielokierunkowe i obejmuje farmakoterapię, kinezyterapię, fizjoterapię, terapię zajęciową, psychoterapię oraz edukację chorego. Jak wskazują wytyczne kliniczne, cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, najpóźniej 6 miesięcy.

W leczeniu chorych na RZS należy kierować się głównymi zasadami:

- terapia chorych na RZS powinna opierać się na najlepszym dostępnym leczeniu w oparciu o wspólną decyzję chorego oraz lekarza reumatologa;
 - jako kryteria wyboru terapii należy brać pod uwagę aktywność choroby, progresję zmian strukturalnych, choroby towarzyszące oraz bezpieczeństwo leczenia;
-

- lekarzem prowadzącym pierwszego kontaktu dla chorego na RZS powinien być reumatolog;
- ze względu na heterogeniczny charakter RZS, istnieje potrzeba dostępu chorych do różnych klas leków o odmiennych mechanizmach działania. Chorzy mogą wymagać zastosowania wielu kolejnych terapii w trakcie życia;
- rozpoznanie RZS u chorego niesie ze sobą bardzo wysokie indywidualne koszty medyczne oraz społeczne, które należy uwzględnić w procesie postępowania terapeutycznego.

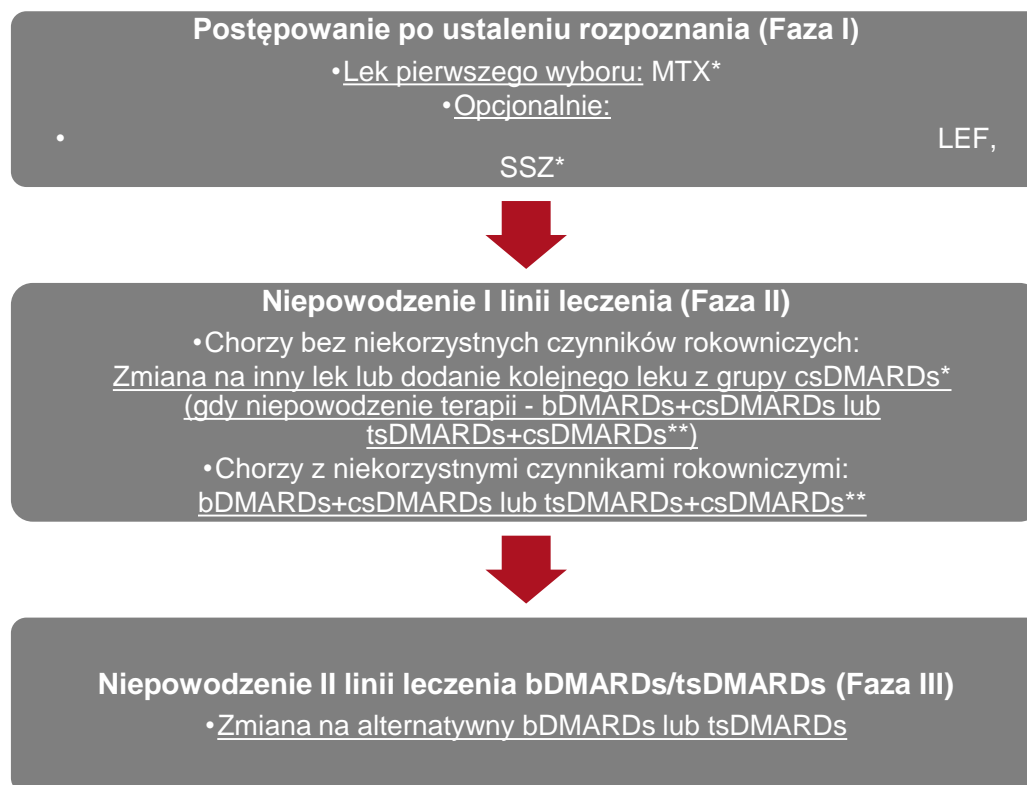
Ogólny schemat postępowania terapeutycznego u chorych na RZS można zaprezentować w następujących punktach:

- leczenie csDMARDs należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS;
- celem leczenia u każdego chorego powinno być osiągnięcie utrzymującej się remisji lub małej aktywności choroby;
- w aktywnej fazie choroby monitorowanie powinno być częste (co 1-3 mies.). Leczenie należy zmodyfikować, jeśli nie stwierdza się poprawy po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub jeśli cel leczenia nie został osiągnięty w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia;
- metotreksat powinien być częścią pierwszej strategii leczenia;
- w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX (lub wczesnej nietolerancji) należy rozważyć zastosowanie leflunomidu (LEF) lub sulfasalazyny (SSZ) jako części pierwszej strategii leczenia;
- należy rozważyć krótkotrwałe dołączenie do terapii glikokortykosteroidów (GKS) w trakcie rozpoczynania stosowania csDMARDs lub zamiany stosowanego csDMARD na inny lek z tej grupy. Niemniej jednak niezależnie od schematu dawkowania i drogi podawania GKS zaleca się zmniejszanie dawek GKS tak szybko, jak pozwala na to stan kliniczny chorego;
- w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego po zastosowaniu pierwszego csDMARDs oraz przy jednoczesnym braku niekorzystnych czynników rokowniczych, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy;
- w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego po zastosowaniu pierwszego csDMARDs **u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi** zaleca się dołączenie do terapii leku z grupy bDMARDs **lub terapii celowanymi syntetycznymi DMARDs** (tsDMARDs, ang. *targeted synthetic DMARDs*): baricytynib lub tofacytynib;

-
- należy stosować leczenie skojarzone bDMARDs oraz tsDMARDs z lekami z grupy csDMARDs. W przypadku chorych, którzy nie mogą stosować csDMARDs w ramach leczenia skojarzonego, bardziej korzystne może być zastosowanie inhibitorów IL-6 i tsDMARDs w porównaniu z innymi lekami z grupy bDMARDs;
 - jeżeli odnotowano niepowodzenie leczenia bDMARD lub tDMARD, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia innymi lekami z tych grup. Jeżeli wystąpiło niepowodzenie leczenia jednym inhibitorem TNF-alfa, chorem można podać lek o odmiennym mechanizmie działania lub inny inhibitor TNF-alfa; w wytycznych podkreślono umieszczenie zapisu o rekomendacji leku o innym mechanizmie działania przed rekomendacją zastosowania innego inhibitora TNF-alfa. Kolejność argumentowano analizą danych z rejestrów, badań obserwacyjnych i randomizowanych badań klinicznych wskazujących na osiągnięcie potencjalnie lepszej skuteczności terapii lekiem o innym mechanizmie działania niż kolejnego inhibitora TNF-alfa. Wskazano jednak, że dotychczas brakuje danych na jednoznaczne potwierdzenie tego stwierdzenia;
 - jeżeli po zmniejszeniu dawki GKS u chorego utrzymuje się remisja choroby, można rozważyć zmniejszenie dawki bDMARDs lub tDMARDs, szczególnie w przypadku stosowania leczenia skojarzonego z csDMARD;
 - jeżeli u chorego utrzymuje się stan remisji można rozważyć zmniejszenie dawki csDMARD.

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

Rysunek 1
Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na RZS (w oparciu o najnowsze zalecenia EULAR z 2019 roku)



*możliwa/zalecana terapia skojarzona z GKS stosowanymi krótkoterminowo

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

Wytyczne w postępowaniu terapeutycznym po niepowodzeniu csDMARDs

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

U chorych na RZS ścieżka terapeutyczna zależna jest m.in. od obecności tzw. niekorzystnych czynników rokowniczych, które wg wytycznych *EULAR 2019* to m.in.: aktywność choroby umiarkowana do wysokiej (pomimo leczenia csDMARDs), wysokie stężenie wskaźników stanu zapalnego, wysokie miano RF i/lub ACPA, znaczna liczba obrzękniętych stawów, wczesne

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

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym lekiem csDMARDs, u chorych z brakiem niekorzystnych czynników rokowniczych, zalecane jest przez większość organizacji podanie innego lub dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy (*EULAR 2019, ISR 2019, SFR 2019, SSR 2019, ACR 2015, GSR 2014, Głuszko 2012*).

Gdy występują niekorzystne czynniki rokownicze, po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs wytyczne wskazują na włączenie do terapii leków biologicznych (*EULAR 2019, ISR 2019, SFR 2019, SSR 2019, NICE 2016b, ACR 2015, GSR 2014, CRA 2012, Głuszko 2012*). Wytyczne *ACR 2015* nie ograniczają stosowania bDMARDs po niepowodzeniu monoterapii csDMARDs wyłącznie do chorych ze złym rokowaniem. *BSR/BHPR* z 2013 roku zaleca terapię tocilizumabem w skojarzeniu z MTX już w przypadku nieskuteczności MTX (bez uwzględnienia obecności czynników rokowniczych). Wg wytycznych *SFR* z 2019 roku dodanie MTX do terapii celowanej zapewnia większą skuteczność kliniczną i radiologiczną w porównaniu z samą terapią celowaną (skuteczność wykazana dla wszystkich bDMARD włącznie z tocilizumabem oraz inhibitorami JAK).

Najnowsze wytyczne kliniczne *EULAR 2019, NICE 2017* oraz *ACR 2015* w ramach terapii RZS uwzględniają na równi z lekami z grupy bDMARDs podawanie leków tsDMARDs, do których zalicza się baricytynib (BAR). Wytyczne europejskie z 2019 roku wskazują na możliwość stosowania terapii tsDMARDs (oraz bDMARDs) w grupie chorych po niepowodzeniu 1 leku csDMARD z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych oraz u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 lekami csDMARDs. Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że skuteczność BAR względem inhibitorów TNF-alfa może być wyższa.

Jako zalecane bDMARDs wymieniane są inhibitory TNF-alfa (adalimumab (*ADA*), certolizumab pegol (*CTP*), etanercept (*ETA*), golimumab (*GOL*), infliksymab (*INF*)) oraz tocilizumab (TCZ), abatacept (*ABA*), sarilumab (*SAR*) oraz rytuksymab (*RTX*, ang. *rituximab*). Rytuksymab wymieniany jest w wytycznych *EULAR 2019, SFR 2019, SSR 2019* oraz *CRA 2012*, natomiast jego zastosowanie jest ograniczone przez niektóre wytyczne wyłącznie do chorych z nowotworem w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, utajoną gruźlicą z przeciwwskazaniem do profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, chłoniakiem w wywiadzie lub chorobą demielinizacyjną (*SFR 2019*) lub u chorych ze stwierdzoną obecnością

czynnika reumatoidalnego (CRA 2012). Spośród bDMARDs w pierwszej kolejności zaleca się podawanie inhibitorów TNF-alfa (ISR 2019, ACR 2015, CRA 2012). Terapie bDMARDs zaleca się stosować w skojarzeniu z MTX, jednakże takie leki jak: ADA, ETA, CTP i TCZ dopuszczone są również do stosowania w monoterapii (NICE 2016b, GSR 2014).

Wytyczne GSR 2014, CRA 2012 opublikowane przed zarejestrowaniem tsDMARD wskazują, że dodanie do csDMARDs terapii bDMARDs zalecane jest przede wszystkim u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs (GSR 2014, CRA 2012).

Ponadto, zaleca się, aby u chorych na RZS podczas wprowadzania lub zmiany dawkowania csDMARDs, zastosować przez krótki okres GKS w niskich dawkach (EULAR 2019, ISR 2019, SFR 2019).

Postępowanie po uzyskaniu remisji

Jak podkreślone zostało w wytycznych EULAR z 2019 roku, brak jest obecnie dowodów naukowych pozwalających na jednoznaczne określenie warunków kontynuowania lub zakończenia leczenia u chorych, u których stwierdzono remisję (określaną jako uzyskanie wyniku w skali SDAI $\leq 3,3$ pkt lub remisję wg Boolean'a definiowaną jako redukcję objawów choroby do stwierdzenia występowania u chorego ≤ 1 tkliwego stawu, ≤ 1 obrzękniętego stawu, redukcję stężenia CRP ≤ 1 mg/dl oraz uzyskanie wyniku wg ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego ≤ 1 pkt (w skali od 0-10 punktów) [ACR 2011]). Po zakończeniu terapii, może dojść do nawrotu choroby, w przypadku której uzyskanie ponownej remisji może być trudniejsze.

Zaleca się, aby ewentualne zakończenie terapii rozważać jedynie w przypadku uzyskania utrwalonej remisji, definiowanej jako remisja utrzymująca się co najmniej przez kilka miesięcy (zalecenia polskie z 2012 roku odnoszą się do 12 miesięcy [Głuszko 2012]). W pierwszej kolejności należy odstawić GKS, a następnie – gdy efekt terapeutyczny się utrzymuje – można rozważyć stopniowe odstawienie bDMARDs (zmniejszenie dawki, zwiększenie odstępu pomiędzy dawkami). Wg wytycznych SFR 2019 w przypadku chorych z trwałą remisją bez leczenia glikokortykoidami należy rozważyć zmniejszenie dawki terapii celowanej. U chorych z trwałą remisją bez terapii celowanej lub glikokortykoidów można rozważyć zmniejszanie dawki csDMARD.

Oprócz oceny aktywności choroby, wybór i dostosowanie leczenia powinno uwzględniać szereg innych czynników, takich jak: progresja choroby, choroby współistniejące, tolerancja leków, przestrzeganie leczenia i preferencje chorego. Należy zapewnić chorym możliwość wykonania badań przesiewowych, okresowej oceny chorób współistniejących i ich czynników ryzyka, a także okresowej oceny wyników leczenia. Program zarządzania leczeniem RZS powinien obejmować porady dotyczące stylu życia (np. regularnej aktywności fizycznej, rzucenia palenia, zdrowej diety) oraz aktualizację szczepień [SFR 2019].

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

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Chorzy po ustaleniu rozpoznania – I faza leczenia		
NICE 2020	MTX	Należy zastosować leczenie I linii, tj. monoterapię DMARD – <u>MTX</u> , <u>LEF</u> lub <u>SSZ</u> tak szybko jak to możliwe, najlepiej w czasie 3 miesięcy od pojawienia się uporczywych objawów. Gdy leczenie jest tolerowane, należy zwiększać dawkę.
EULAR 2019		<u>MTX</u> powinien być częścią pierwszej strategii terapeutycznej [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]. Dawkę leku (w postaci doustnej lub podskórnej) należy zwiększać do osiągnięcia dawki tygodniowej wynoszącej 0,3 mg/kg. Zwiększanie dawki należy przeprowadzić w czasie 4-6 tygodni. Dawka optymalna dla populacji zamieszkującej półkulę zachodnią wynosi 20-25 mg/tydzień, z kolei w populacji japońskiej dawka maks. wynosi 16 mg/tydzień. Podczas przyjmowania MTX należy stosować suplementację kwasem foliowym.
ISR 2019		<u>MTX</u> powinien być częścią pierwszej linii leczenia. [Siła dowodów – 1; Poziom rekomendacji – A].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
SFR 2019		<p><u>MTX</u> jest zalecany jako terapia I linii u chorych z aktywnym RZS, zaczynając od dawki co najmniej 10 mg/tydzień, a następnie osiągając optymalną dawkę (15-30 mg/tydzień) w ciągu nie więcej niż 4-8 tygodni [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]. Leczenie należy zoptymalizować, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub niewystarczająco skuteczny.</p> <p>Dodanie MTX do terapii celowanej zapewnia większą skuteczność kliniczną i radiologiczną w porównaniu z samą terapią celowaną (wykazana dla wszystkich bDMARD włącznie z tocilizumabem oraz inhibitorów JAK). Wszystkie bDMARD i tsDMARD powinny być stosowane w połączeniu z MTX, gdy tylko jest to możliwe [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A].</p>
SRR 2019		<p>U chorych otrzymujących leczenie skojarzone MTX i inhibitorami TNF-alfa, zaleca się stosowanie MTX w dawkach co najmniej 10 mg/tydzień [Poziom rekomendacji – B]</p>
ACR 2015		<p>Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): <u>MTX</u> jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii (z lub bez GKS) względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – umiarkowana/wysoka (terapia 2/3 lekami); Poziom rekomendacji – warunkowa]</p> <p>Chorzy na RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): <u>MTX</u> jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem tofacytyribu lub względem terapii skojarzonej. [Siła dowodów – wysoka/umiarkowana (tofacytyrib / terapia skojarzona); Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
NICE 2015		<p><u>MTX w skojarzeniu z innym lekiem DMARDs</u> jako terapia I wyboru z krótkoterminową terapią dodaną <u>GKS</u>. W przypadku przeciwwskazań do politerapii zaleca się monoterapię DMARDs.</p>
GSR 2014		<p><u>MTX</u> w dawce 15 mg/tydzień zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – 1]</p>
CRA 2012		<p><u>MTX</u> zalecany jako terapia I wyboru. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>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]</p> <p>MTX powinien stanowić lek podstawowy w przypadku terapii skojarzonej z innym csDMARDs, jeżeli nie występują przeciwwskazania do jego stosowania. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Głuszko 2012		<u>MTX</u> zalecany jako terapia I wyboru (p.o. w dawce 20-30 mg, dawkowanie początkowe: 10-15 mg/tydzień, z zalecaną suplementacją kwasu foliowego 5 mg/tydzień).
NICE 2020	Inne leki z grupy csDMARDs (LEF, SSZ, sole złota)	Należy zastosować leczenie I linii, tj. monoterapię DMARD – <u>MTX</u> , <u>LEF</u> lub <u>SSZ</u> tak szybko jak to możliwe, najlepiej w czasie 3 miesięcy od pojawienia się uporczywych objawów. Gdy leczenie jest tolerowane, należy zwiększać dawkę.
EULAR 2019		<u>LEF</u> lub <u>SSZ</u> zalecana w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub wczesnej nietolerancji MTX. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
ISR 2019		Leczenie csDMARDs należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu RZS. [Siła dowodów – 1; Poziom rekomendacji – A] U chorych z przeciwwskazaniem lub nietolerancją MTX należy rozważyć zastosowanie <u>LEF</u> lub <u>SSZ</u> w ramach I linii leczenia. [Siła dowodów – 1; Poziom rekomendacji – A]
SFR 2019		U chorych uprzednio nieleczonych DMARD, u których występują przeciwwskazania lub wczesna nietolerancja metotreksatu, dobrą alternatywą są leflunomid (20 mg/dobę) i sulfasalazyna (do 2-3 g/dobę) [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]. <u>Leflunomid, sulfasalazynę lub połączenie kilku csDMARD</u> można zastosować u chorych bez niekorzystnych czynników prognostycznych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja MTX [Siła dowodów – V; Poziom rekomendacji – D].
SSR 2019		U chorych wymagających leczenia biologicznego z przeciwwskazaniami lub nietolerancją MTX zalecany jest leflunomid w skojarzeniu z lekiem biologicznym [Poziom rekomendacji – B]
GSR 2014		<u>LEF</u> lub <u>SSZ</u> 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]
Głuszko 2012		Zalecane csDMARDs w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX: <u>LEF p.o.</u> (100 mg/dobę przez 3 dni, następnie 20 mg/tydzień), <u>SSZ p.o.</u> (1 g, 2 razy/dobę, maksymalnie 3g/dobę), <u>sole złota domięśniowo</u> (lek Tauredon®, początkowo 10 mg/tydzień, następnie 25-50 mg/tydzień, do łącznej dawki 1 g). Stosowanie csDMARDs jest zalecane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu.
NICE 2020		Należy zaproponować zastosowanie dodatkowego leku z grupy csDMARDs (MTX, LET, SSZ lub hydroksychrolochinę) w skojarzeniu, jeśli nie osiągnięto celu terapii (remisji lub niskiej aktywności choroby) pomimo zwiększania dawki.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
SRR 2019	Terapia skojarzona csDMARDs	<p>U chorych na RZS nie można wydać rekomendację odnośnie stosowania konkretnego leku biologicznego jako terapii I linii w połączeniu z MTX [Poziom rekomendacji – B] Jeśli planowane jest zastosowanie monoterapii, rekomendowane jest zastosowanie blokera interleukiny 6 niż inhibitora TNF-alfa [Poziom rekomendacji – B]</p> <p>U chorych ze wskazaniem do terapii biologicznej lub celowanej DMARDs, u których z jakiegokolwiek powodu nie jest możliwe zastosowanie terapii skojarzonej z csDMARDs, można rozważyć jako dobrą alternatywę zastosowanie inhibitorów JAK [Poziom rekomendacji – √]</p>
CRA 2012		<p>Terapię skojarzoną kilkoma lekami csDMARDs należy rozważyć u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, z umiarkowanym do ciężkim nasileniem choroby lub u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – B]</p> <p>Terapia skojarzona LEF z MTX powinna być prowadzona ze szczególną ostrożnością, z uwagi na ryzyko toksyczności (zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz wątroby) [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A], przy braku dodatkowego efektu terapeutycznego względem innych terapii skojarzonych csDMARDs. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – A]</p>
		<p>Stosowanie bDMARDs z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych csDMARDs z wysoką aktywnością choroby i występowaniem niekorzystnych czynników rokowniczych może stanowić opcję terapeutyczną u wybranych chorych w sytuacjach szczególnych. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p>
NICE 2020	Leki przeciwmalaryczne	<p>Należy rozważyć zastosowanie hydroksychlorochiny w ramach leczenia I linii jako alternatywę do MTX, LEF i SSZ, gdy u chorego rozpoznano RZS o nasileniu łagodnym lub reumatyzm palindromiczny. Gdy leczenie jest tolerowane, należy zwiększać dawkę.</p>
SFR 2019		<p>Biorąc pod uwagę możliwe korzyści metaboliczne i sercowo-naczyniowe u chorych z RZS można zastosować połączenie hydroksychlorochiny z innymi csDMARDs.</p>
Głuszko 2012		<p>Leki przeciwmalaryczne: <u>chlorochina p.o.</u> (250 mg/dobę, przez 5 dni w tygodniu), <u>hydroksychlorochina p.o.</u> (200 mg/dobę) mogą mieć zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania csDMARDs oraz u chorych z niewielkim nasileniem choroby.</p>
NICE 2020	GKS	<p>Można rozważyć zastosowanie krótkotrwałej terapii pomostowej z GKS, gdy chory rozpoczyna leczenie nowym lekiem z grupy csDMARDs.</p> <p>Krótkotrwałe leczenie GKS można zastosować u dorosłych chorych z wczesnym początkiem choroby lub ustalonym rozpoznaniem w przypadku wystąpienia zaostrzeń w celu natychmiastowego zmniejszenia stanu zapalnego.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
EULAR 2019		Krótkotrwałą terapię GKS można rozważyć u chorych w momencie rozpoczynania lub zmiany csDMARDs na inny lek z tej grupy. Jednakże niezależnie od stosowanego schematu dawkowania i drogi podania GKS należy odstawić stopniowo tak szybko jak pozwala na to stan kliniczny chorego. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
ISR 2019		Można rozważyć krótkotrwałe stosowanie <u>GKS</u> w celu kontrolowania aktywnego RZS w połączeniu z csDMARD. Ze względu na ich skumulowane skutki uboczne należy je stosować w możliwie najniższej dawce i odstawić tak szybko, jak to klinicznie możliwe (<6 miesięcy). W celu złagodzenia miejscowych objawów zapalenia należy rozważyć dostawowe wstrzyknięcia GKS. [Siła dowodów – 1; Poziom rekomendacji – A]
SFR 2019		<u>GKS podawane</u> doustnie lub pozajelitowo mogą być dodawane do terapii MTX, LEF lub SSZ w niskich skumulowanych dawkach, maksymalnie przez 6 miesięcy. Dawkę GKS należy zmniejszyć do zera tak szybko, jak to możliwe [Siła dowodów – Ia; Poziom rekomendacji – B].
ACR 2015		Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie GKS w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby pomimo stosowania csDMARDs lub w przypadku zaostrzenia choroby. [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2015		<u>GKS</u> (p.o., domięśniowo lub dostawowo) jako krótkoterminowa terapia dodana do leczenia skojarzonego MTX + inny lek z grupy DMARDs lub jako terapia dodana w przypadku zaostrzeń choroby.
GSR 2014		GKS (niskie do umiarkowanie wysokie dawki) zalecane są jako terapia dodana do indukcyjnej terapii csDMARDs. [Siła dowodów – 1]
CRA 2012		GKS zalecane do stosowania jako terapia dodana do DMARDs. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji A] GKS mogą stanowić opcję w leczeniu zaostrzeń choroby, w ramach terapii pomostowej w czasie, gdy terapia DMARDs nie osiągnęła pełnego efektu. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D] Zaleca się stosowanie możliwie najmniejszych dawek GKS przez jak najkrótszy czas. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]
Głuszko 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]
Chorzy po niepowodzeniu csDMARDs – II faza leczenia		
NICE 2020	tsDMARDs (w tym BAR) +csDMARDs	<p>TOF w skojarzeniu z MTX jest zalecaną opcją terapeutyczną do stosowania u dorosłych chorych tylko jeśli choroba ma ciężką postać i dostępność TOF jest zapewniona przez producenta leku. TOF można zastosować w monoterapii u chorych, którzy nie mogą przyjmować MTX. Należy kontynuować terapię tylko jeśli osiągnięto umiarkowaną odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami EULAR) w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia. Po osiągnięciu początkowej odpowiedzi w czasie 6 miesięcy należy zaprzestać leczenia, jeśli nie została utrzymana przynajmniej umiarkowana odpowiedź wg kryteriów EULAR.</p> <p>Upadacytynib (UPA) w skojarzeniu z MTX jest zalecaną opcją terapeutyczną do stosowania u dorosłych chorych tylko jeśli choroba ma ciężką postać i dostępność UPA jest zapewniona przez producenta leku. UPA można zastosować w monoterapii u chorych, którzy nie mogą przyjmować MTX. Należy kontynuować terapię tylko jeśli osiągnięto umiarkowaną odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami EULAR) w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia. Po osiągnięciu początkowej odpowiedzi w czasie 6 miesięcy należy zaprzestać leczenia, jeśli nie została utrzymana przynajmniej umiarkowana odpowiedź wg kryteriów EULAR.</p> <p>BAR w skojarzeniu z MTX jest zalecaną opcją terapeutyczną do stosowania u dorosłych chorych tylko jeśli choroba ma ciężką postać i dostępność BAR jest zapewniona przez producenta leku. BAR można zastosować w monoterapii u chorych, którzy nie mogą przyjmować MTX. Należy kontynuować terapię tylko jeśli osiągnięto umiarkowaną odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami EULAR) w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia. Po osiągnięciu początkowej odpowiedzi w czasie 6 miesięcy należy zaprzestać leczenia, jeśli nie została utrzymana przynajmniej umiarkowana odpowiedź wg kryteriów EULAR.</p>
EULAR 2019		<p>U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem pierwszego leku csDMARDs zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego tsDMARDs z csDMARDs. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Wśród chorych, którzy nie mogą stosować csDMARDs w ramach leczenia skojarzonego wskazano na zalety zastosowania inhibitorów IL-6 i tsDMARDs w porównaniu z bDMARDs. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Zalecane tsDMARDs: Inhibitory kinazy janusowej (JAK).</p>
ISR 2019		<p>Po niepowodzeniu I linii leczenia csDMARD, gdy obecne są niekorzystne czynniki rokowania, należy rozważyć dodanie bDMARD [Siła dowodów – 1; Poziom rekomendacji – A] lub tsDMARD (dodać inhibitor TNF lub inhibitor inny niż TNF lub inhibitor JAK, brak kolejności preferencji) [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]</p>
SFR 2019		<p>Chorzy po niepowodzeniu pierwszej terapii celowanej (tsDMARD), powinni zostać poddani leczeniu inną terapią celowaną [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]. Na pierwszeństwo może zasługiwać przejście na terapię celowaną, która ma inny mechanizm działania [Siła dowodów – V].</p> <p>Baricytynib może być skuteczniejszy niż adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
SSR 2019		U chorych z RZS, u których konwencjonalna terapia DMARD zawodzi, zaleca się stosowanie terapii skojarzonej, z terapią biologiczną lub celowaną, w zależności od charakterystyki chorego. [Poziom rekomendacji – C]
NICE 2017		<p>U chorych z wysoka aktywnością choroby (DAS28 >5,1 pkt) rekomenduje się terapię <u>BAR</u> 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.</p>
ACR 2015		<u>tsDMARDs</u> – <u>tofacytynib</u> (z lub bez MTX) – w przypadku niepowodzenia monoterapii csDMARDs [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – silna] – chorzy na RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania.
EULAR 2019	csDMARDs	<u>Inne leki z grupy csDMARDs</u> są zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem pierwszego leku csDMARDs u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]
ISR 2019		U chorych z brakiem niekorzystnych czynników rokowniczych należy rozważyć inne csDMARD, jeśli nie zostanie osiągnięty cel leczenia przy zastosowaniu założonej strategii leczenia z wykorzystaniem csDMARD. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]
SFR 2019		Terapia <u>skojarzona z innymi csDMARD</u> (np. metotreksat / sulfasalazyna / hydroksychlorochina, metotreksat / sulfasalazyna lub metotreksat / hydroksychlorochina) należy rozważyć u chorych bez czynników o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym, u których nie powiodło się leczenie MTX lub którzy mają przeciwwskazania do terapii celowanej (zwłaszcza choroby zakaźne).
ACR 2015		Terapia <u>skojarzona z innymi csDMARDs</u> (z lub bez MTX) zalecana u chorych z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – niska] lub u chorych na RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania [Siła dowodów – umiarkowana do bardzo niskiej] [Poziom rekomendacji – silna]
GSR 2014		Terapia <u>skojarzona z innymi csDMARDs</u> (<u>LEF</u> , <u>SSZ+hydroksychlorochina</u>) zalecana jest w przypadku nieskuteczności monoterapii lekiem pierwszego wyboru z tej grupy, u chorych z brakiem niekorzystnych czynników rokowniczych. [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.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Głuszko 2012		<p>U chorych, u których nie występują niekorzystne czynniki rokownicze, powinno się zastosować kolejny csDMARDs lub rozpocząć leczenie skojarzone (z lub bez GKS).</p> <p>Zalecane csDMARDs: <u>MTX</u>, <u>LEF</u>, <u>SSZ</u>, <u>sole złota</u> (lek Tauredon®).</p>
NICE 2020	bDMARDs +csDMARDs	<p><u>ABA</u>, <u>ADA</u>, <u>ETA</u>, <u>INF</u>, <u>CTP</u>, <u>GOL</u> lub <u>TCZ</u> jest zalecany jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z <u>MTX</u>, w leczeniu chorych z ciężkim nasileniem RZS (DAS28 >5,1) i niepowodzeniem terapii skojarzonej leków csDMARDs.</p> <p>ADA, ETA, CTP i TCZ mogą być stosowane w monoterapii, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.</p> <p>Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby po 6 miesiącach.</p>
		<p>Sarilumab (<u>SAR</u>) w skojarzeniu z <u>MTX</u> jest zalecaną opcją terapeutyczną do stosowania u dorosłych chorych tylko jeśli choroba ma ciężką postać i dostępność <u>SAR</u> jest zapewniona przez producenta leku. <u>SAR</u> można zastosować w monoterapii u chorych, którzy nie mogą przyjmować MTX. Należy kontynuować terapię tylko jeśli osiągnięto umiarkowaną odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami EULAR) w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia. Po osiągnięciu początkowej odpowiedzi w czasie 6 miesięcy należy zaprzestać leczenia, jeśli nie została utrzymana przynajmniej umiarkowana odpowiedź wg kryteriów EULAR.</p>
<p>U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem pierwszego leku csDMARDs zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Zalecane bDMARDs: inhibitory TNF-alfa (<u>ADA</u>, <u>CTP</u>, <u>ETA</u>, <u>GOL</u>, <u>INF</u>), <u>ABA</u>, <u>TCZ</u>, <u>RTX</u>, <u>SAR</u>.</p>		
<p>Chorzy po niepowodzeniu pierwszej terapii celowanej (bDMARD), powinni zostać poddani leczeniu inną terapią celowaną [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]. Na pierwszeństwo może zasługiwać przejście na terapię celowaną, która ma inny mechanizm działania [Siła dowodów – V].</p> <p>bDMARD mogą być preferowane w oparciu o dłuższe doświadczenie z tymi lekami i dostępność długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia.</p>		
SSR 2019		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
NICE 2016b		<p><u>ABA</u>, <u>ADA</u>, <u>ETA</u>, <u>INF</u>, <u>CTP</u>, <u>GOL</u> lub <u>TCZ</u> jest zalecany jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z <u>MTX</u>, w leczeniu chorych z ciężkim nasileniem RZS (DAS28 >5,1) i niepowodzeniem terapii skojarzonej leków csDMARDs.</p> <p>ADA, ETA, CTP i TCZ mogą być stosowane w monoterapii, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX.</p> <p>Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby po 6 miesiącach.</p>
ACR 2015		<p><u>bDMARDs</u> – inhibitory TNF-alfa lub leki o innym mechanizmie działania (z lub bez MTX) – zalecane w przypadku niepowodzenia monoterapii csDMARDs [Siła dowodów – niska (chorzy z wczesnym RZS <6 miesięcy od rozpoznania) lub umiarkowana do bardzo niskiej (chorzy na RZS ≥6 miesięcy od rozpoznania); Poziom rekomendacji – silna];</p> <p>Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): preferowana terapia <u>inhibitorami TNF-alfa</u> (z lub bez MTX) względem tofacytylibu w monoterapii (z lub bez MTX). [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
GSR 2014		<p>Zaleca się rozważenie <u>leczenia skojarzonego bDMARDs z csDMARDs</u>, u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze złym rokowaniem [Siła dowodów – 5]; • po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs w monoterapii lub w skojarzeniu [Siła dowodów – 1]. <p>Rozpatrywane leki bDMARDs: <u>ABA</u>, <u>ADA</u>, <u>CTP</u>, <u>ETA</u>, <u>GOL</u>, <u>INF</u>, <u>TCZ</u>. W przypadku przeciwwskazań do MTX, ADA, CTP oraz ETA można zastosować w monoterapii.</p> <p>Alternatywnie rozważyć można zastosowanie anakinry+MTX jednakże terapia ta nie jest wymieniana wśród głównych zaleceń.</p>
BSR/BHPR 2013		<p><u>TCZ w skojarzeniu z MTX</u> jest zalecany do stosowania w przypadku nieskuteczności MTX (z niestwierdzoną nietolerancją MTX). [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B]</p> <p><u>TCZ</u> w monoterapii zalecany jest do stosowania w przypadku nietolerancji MTX. [Siła dowodów – 1+; Poziom rekomendacji – B]</p>
CRA 2012		<p><u>bDMARDs</u> zalecane są u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieskutecznie leczonych csDMARDs w monoterapii, z wysoką aktywnością choroby i występowaniem niekorzystnych czynników rokowniczych – preferowane <u>inhibitory TNF-alfa</u> [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]; • po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs (w tym MTX, o ile nie ma przeciwwskazań) stosowanych w monoterapii lub politerapii przez co najmniej 3 miesiące [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]. <p><u>MTX</u> jako terapia dodana jest zalecana w celu wzmocnienia działania bDMARDs. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p> <p>Zaleca się stosowanie bDMARDs z grupy inhibitorów <u>TNF-alfa</u>, <u>ABA</u> lub <u>TCZ</u>. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p> <p><u>RTX</u> zalecany jest w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego. [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]</p>
Gluszeko 2012		<p>Zaleca się <u>bDMARDs</u> w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: inhibitorami TNF-alfa: <u>ADA podskórnie</u> (s.c., łac. <i>subcutaneous</i>) (40 mg co drugi tydzień), <u>CTP s.c.</u> (400 mg 0. i 2. tyg., następnie co 4 tyg.), <u>ETA s.c.</u> (50 mg/tydzień), <u>GOL s.c.</u> (50 mg/miesiąc), <u>INF dożylnie</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		(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.
ACR 2015	GKS	Chorzy z wczesnym RZS (<6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie <u>GKS</u> w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby, pomimo stosowania bDMARDs. [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa] Zaleca się stosowanie GKS przez możliwie najkrótszy czas w przypadku rzutów choroby. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
Chorzy po niepowodzeniu bDMARDs/tsDMARDs – III faza leczenia		
NICE 2020	bDMARDs / tsDMARDs + csDMARDs	Chorzy, u których można zastosować rytuksymab: Leczenie skojarzone <u>RTX</u> z <u>MTX</u> jest zalecane w leczeniu dorosłych z aktywnym RZS o ciężkim nasileniu, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków DMARDs, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF-alfa. Leczenie <u>RTX</u> powinno być stosowane nie częściej niż co 6 miesięcy. Chorzy, u których nie można zastosować rytuksymabu: Zalecane jest zastosowanie <u>UPA</u> , <u>SAR</u> , <u>ADA</u> , <u>ABA</u> , <u>ETA</u> , <u>INF</u> , <u>GOL</u> , <u>CTP</u> , <u>TCZ</u> , <u>TOF</u> lub <u>BAR</u> w skojarzeniu z <u>MTX</u> – u chorych z ciężkim nasileniem RZS. Leki te można zastosować w monoterapii w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji <u>MTX</u> . Chorzy, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na rytuksymab i inne bDMARDs: Zalecane jest zastosowanie <u>UPA</u> , <u>SAR</u> , <u>TCZ</u> w skojarzeniu z <u>MTX</u> – u chorych z ciężkim nasileniem RZS oraz gdy dostępność leku jest zapewniona.
SFR 2019		U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi można rozważyć leczenie skojarzone bDMARD lub tsDMARD z użyciem antagonisty TNF, abataceptu, antagonisty szlaku IL-6, inhibitora JAK lub w określonych okolicznościach rytuksymabu [Siła dowodów – Ib; Poziom rekomendacji – A]
SRR 2019		U chorych na RZS z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszy zastosowany inhibitor TNF-alfa, uzasadnione jest zastosowanie drugiego inhibitora TNF-alfa lub innego leku biologicznego o odmiennym mechanizmie działania w zależności od powodu niepowodzenia leczenia i charakterystyki chorego [Poziom rekomendacji – D] U chorych na RZS z niepowodzeniem leczenia biologicznego, niezależnie od liczby zastosowanych leków i ich mechanizmów działania, można zastosować b/tsDMARDs [Poziom rekomendacji – B]
NICE 2017		U chorych z ciężkim nasileniem choroby (DAS28 >5,1 pkt) oraz z przeciwwskazaniami do stosowania RTX , rekomenduje się terapię <u>BAR</u> w skojarzeniu z <u>MTX</u> . BAR może być stosowany w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji <u>MTX</u> .

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku uzyskania co najmniej umiarkowanej odpowiedzi wg kryteriów EULAR po 6 miesiącach leczenia.
EULAR 2019	bDMARDs / tsDMARDs	<p>W przypadku niepowodzenia bDMARDs/tsDMARDs zaleca się zastosowanie alternatywnego bDMARDs lub tsDMARDs.</p> <p>W przypadku nieskuteczności I. leku z grupy inhibitorów TNF-alfa można rozważyć zastosowanie leku o odmiennym mechanizmie działania lub innego leku z tej grupy [Siła dowodów – 1b/5 (bDMARDs/tsDMARDs); Poziom rekomendacji – A/D (bDMARDs/tsDMARDs)].</p> <p>W pierwszej kolejności zaleca się zastosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania, dla których stwierdzono wyższą skuteczność w porównaniu z drugim lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p>
ISR 2019		<p>W przypadku niepowodzenia bDMARD należy rozważyć leczenie innym bDMARD/tsDMARD. W przypadku nieskuteczności I. leku z grupy inhibitorów TNF-alfa można rozważyć zastosowanie leku o odmiennym mechanizmie działania lub innego leku z tej grupy. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]</p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia w II linii inhibitorami TNF-alfa należy użyć innego bDMARD (inhibitor inny niż TNF-alfa) lub tsDMARD z/bez MTX. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]</p>
ACR 2015	csDMARDs + bDMARDs	<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa – zaleca się <u>skojarzenie 1 lub 2 leków z grupy csDMARDs z bDMARDs</u> (inhibitory TNF-alfa) względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa. [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna]</p>
		<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w monoterapii – preferowany <u>inny niż TNF-alfa bDMARDs</u> (z lub bez MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> względem innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa (z lub bez MTX) [Siła dowodów – niska do bardzo niskiej; Poziom rekomendacji – warunkowa]; względem tofacytynibu (z lub bez MTX) [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].
	bDMARDs / tsDMARDs + csDMARDs/	<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia inhibitorami TNF-alfa w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowany <u>inny bDMARDs</u> z grupy leków <u>innych niż inhibitory TNF-alfa</u> (z lub bez MTX) względem tofacytynibu (z lub bez MTX) [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]; preferowany <u>tofacytynib</u> (z lub bez MTX) względem dodawania kolejnych inhibitorów TNF-alfa, jeżeli bDMARDs o odmiennym działaniu niż inhibitory TNF-alfa nie mogą zostać zastosowane [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
		<p>Chorzy z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo leczenia co najmniej 1 lekiem bDMARDs z grupy inhibitorów TNF-alfa oraz co najmniej 1 lekiem o odmiennym mechanizmie działania – preferowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej kolejności bDMARDs inny niż inhibitor TNF-alfa (z lub bez MTX) względem tofacytynibu; • przy utrzymującej się nieskuteczności – tofacytynib (z lub bez MTX) względem kolejnego inhibitora TNF-alfa. <p>[Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]</p>
GSR 2014	Inne leki DMARDs / immunoterapie	<p>W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do powszechnie zalecanych leków, należy rozważyć u chorych zastosowanie innych leków z grupy DMARDs lub terapii immunologicznych. [Siła dowodów – 5]</p>
SSR 2019	csDMARDs + bDMARDs	<p>U chorych na RZS ze śródmiąższową chorobą płuc, którzy wymagają leczenia biologicznego, zastosowanie abataceptu jest rekomendowane jako najbezpieczniejsza opcja [Poziom rekomendacji – C]. Alternatywnie w tej populacji chorych można zastosować RTX [Poziom rekomendacji – D]</p>
GSR 2014		<p>W przypadku niepowodzenia 1 leku z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zastosowanie <u>alternatywnego inhibitora TNF-alfa</u> lub innego leku bDMARDs: <u>ABA</u>, <u>RTX</u> lub <u>TCZ</u> z MTX. [Siła dowodów – 2]</p> <p>Rozpatrywane leki bDMARDs: <u>ABA</u>, <u>RTX</u>, <u>inhibitory TNF-alfa</u>, <u>TCZ</u>. W przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, ETA, CTP lub TCZ można zastosować w monoterapii.</p>
CRA 2012		<p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa stosowanego w monoterapii, zaleca się <u> dodanie MTX </u> do terapii. [Siła dowodów – II; Poziom rekomendacji – B]</p>
		<p>W przypadku nieskuteczności 1 leku z grupy TNF-alfa, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa</u> [Siła dowodów – I/II; Poziom rekomendacji – B]; • <u>innego leku bDMARDs (ABA, TCZ, RTX)</u> [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – B].
		<p>W przypadku nieskuteczności leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ABA</u> lub <u>TCZ</u> [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A]; • <u>RTX</u> – w przypadku chorych z obecnością czynnika reumatoidalnego [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – A].
	<p>W przypadku nieskuteczności 2 leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się zmianę na bDMARDs o odmiennym mechanizmie działania: <u>ABA</u>, <u>RTX</u> lub <u>TCZ</u>. [Siła dowodów – II/IV; Poziom rekomendacji – C]</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
	Inne leki DMARDs / leki eksperymentalne	W przypadku nieskuteczności ABA, TCZ lub RTX rozważyć należy zmianę na inny lek z grupy bDMARDs lub na csDMARDs uprzednio niestosowane lub rozpoczęcie terapii eksperymentalnej. [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – D]
Głuszko 2012	bDMARDs + csDMARDs	W przypadku nieskuteczności bDMARDs zaleca się zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • alternatywnego inhibitora TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX: <u>ADA</u>, <u>CTP</u>, <u>ETA</u>, <u>GOL</u>, <u>INF</u> (wyłącznie w skojarzeniu z MTX); • leku biologicznego o innym mechanizmie działania: <u>ABA</u> (10 mg/kg/tydzień, w 0., 2. tyg., następnie co 4 tyg.; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX lub innymi csDMARDs), <u>RTX i.v.</u> (2 wlewy 1000 mg co 14 dni; wyłącznie w leczeniu skojarzonym z MTX), <u>TCZ i.v.</u> (8 mg/kg co 4 tyg.).
NICE 2010/ NICE 2011/ NICE 2012/ NICE 2016a		<u>RTX+MTX</u> zalecany jest w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa u chorych z ciężką aktywnością choroby (terapia nie częściej niż co 6 miesięcy, kontynuowana tylko w przypadku poprawy w skali DAS28 o co najmniej 1,2 pkt). Inhibitory TNF-alfa (<u>ADA</u> , <u>CTP</u> , <u>INF</u> , <u>GOL</u> lub <u>ETA</u>), <u>ABA</u> lub <u>TCZ</u> w skojarzeniu z <u>MTX</u> zalecane są w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa u chorych z ciężką aktywnością choroby oraz u których niemożliwe jest zastosowanie <u>RTX</u> z uwagi na przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez <u>RTX</u> . <u>ADA</u> , <u>CTP</u> lub <u>ETA</u> są zaleca do stosowania w monoterapii w przypadku gdy terapia <u>RTX+MTX</u> jest niemożliwa z uwagi na przeciwwskazania lub działania niepożądane wywołane przez <u>MTX</u> . <u>ABA</u> , <u>ADA</u> , <u>CTP</u> , <u>ETA</u> , <u>INF</u> powinny być stosowane jedynie przy uzyskaniu odpowiedniej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii.
NICE 2020		U chorych z ustalonym rozpoznaniem RZS należy kontynuować terapię GKS tylko jeśli w pełni zostały omówione długotrwałe powikłania wynikające z terapii GKS oraz gdy wszystkie inne opcje terapeutyczne (także bDMARDs i tsDMARDs) zostały zaproponowane choremu.
ACR 2015	GKS	Chorzy na RZS (≥6 miesięcy od rozpoznania): zaleca się dodanie <u>krótkoterminowej terapii GKS</u> w niskiej dawce w przypadku utrzymującej się aktywności choroby / rzutów choroby, pomimo stosowania csDMARDs czy bDMARDs. [Siła dowodów – umiarkowana do wysokiej / bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]
NICE 2015		<u>Długoterminowe stosowanie GKS</u> można rozważyć jedynie w przypadku rozważenia ryzyka z tym związanego i przy braku innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania (w tym bDMARDs).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Szczegółowe zalecenia [siła dowodu / poziom rekomendacji]
Chorzy po uzyskaniu remisji / odpowiedzi na leczenie – zakończenie terapii		
<i>EULAR 2019</i>	DMARDs	Zaleca się rozważyć stopniowe odstawienie leków bDMARDs/tsDMARDs w przypadku utrzymującej się remisji, po stopniowym odstawieniu GKS. W szczególności, gdy terapia bDMARDs/tsDMARDs jest skojarzona z csDMARDs. [Siła dowodów – 1b; Poziom rekomendacji – A] Stopniowe zmniejszanie dawkowania leków csDMARDs może być rozważane w przypadku chorych z utrzymującą się remisją. [Siła dowodów – 2b; Poziom rekomendacji – B]
<i>SRI 2019</i>		U chorych z trwałą remisją, należy rozważyć zmniejszenie leczenia: można rozważyć zmniejszenie liczby stosowanych bDMARDs/tsDMARDs, zwłaszcza jeśli to leczenie skojarzone z csDMARDs [Siła dowodów – 2; Poziom rekomendacji – B] lub rozważyć ograniczenie csDMARD [Siła dowodów – 4; Poziom rekomendacji – C]
<i>SFR 2019</i>		U chorych z trwałą remisją bez leczenia glikokortykoidami należy rozważyć zmniejszenie dawki w terapii celowanej [Siła dowodów – IIb; Poziom rekomendacji – B]. U chorych z trwałą remisją bez terapii celowanej lub terapii glikokortykoidami można rozważyć deeskalację csDMARD [Siła dowodów – IV; Poziom rekomendacji – C].
<i>SRR 2019</i>		U chorych na RZS, którzy osiągnęli remisję lub niską aktywność choroby za pomocą leczenia biologicznego przez co najmniej 6 miesięcy, rekomenduje się stopniowo zmniejszanie dawki leku biologicznego niezależnie od ryzyka nawrotu choroby [Poziom rekomendacji – B]
<i>ACR 2015</i>		Nie zaleca się całkowitego odstawienia wszystkich terapii stosowanych w leczeniu RZS.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

Wytyczne EULAR 2019:

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 ISR 2019:

Siła dowodów:

- 1 – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych lub z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego
- 2 – dowody pochodzące z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego lub z co najmniej jednego badania kohortowego
- 3 – dowody pochodzące z co najmniej 1 badania kliniczno-kontrolnego
- 4 – dowody pochodzące z serii przypadków lub niskiej jakości badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
- 5 – dowody pochodzące z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów

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 SSR 2019:

Siła dowodów:

- 1++ – dowody pochodzące z wysokiej jakości metaanaliz, przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego
- 1+ – dowody pochodzące z poprawnie przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego
- 1- – dowody pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych lub badań RCT z dużym ryzykiem błędu systematycznego
- 2++ – dowody pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowego
- 2+ – dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z niskim ryzykiem błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwem związku przyczynowego
- 2- – dowody pochodzące z badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z wysokim ryzykiem błędu systematycznego i znacznym ryzykiem braku związku przyczynowego
- 3 – dowody pochodzące z badań nieanalitycznych, np. opisy przypadków, serie przypadków
- 4 – dowody pochodzące z opinii ekspertów

Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na przynajmniej jednej metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniach RCT ocenionych na 1 ++ i mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej wytycznych; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, bezpośrednio mających zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników
- B – rekomendacja oparta na badaniach ocenionych jako 2 ++, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1 ++ lub 1+
- C – rekomendacja oparta na badaniach ocenionych jako 2+, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2 ++
- D – rekomendacja oparta na dowodzie poziomu 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+
- √3 – rekomendacja oparta na zalecanej najlepszej praktyce opartej na doświadczeniu klinicznym i konsensusie grupy opracowującej wytyczne

Q+, Q++ – Dowody pochodzące z odpowiednich, wysokiej jakości badań jakościowych

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 2019:

Siła dowodów:

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

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

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

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

5/E – dowody oparte na mechanizmie działania leku

Wytyczne BSR/BHPR 2013:

Siła dowodów:

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

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

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

Poziom rekomendacji:

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

Wytyczne CRA 2012:

Siła dowodów:

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

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

IV – opinia ekspercka

Poziom rekomendacji:

A – silna rekomendacja – bezpośrednie dowody o sile I

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

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

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

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce leczenie chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia csDMARDs odbywa się w ramach Programu lekowego: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) – Załącznik B.33.*

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

- niepowodzenie terapii co najmniej 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi, tj.: MTX, LEF, SSZ oraz leki antymalaryczne, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii skojarzonej (w tym po niepowodzeniu terapii MTX p.o. lub s.c.):
 - duża aktywność choroby – wynik w skali DAS28 >5,1 lub w skali DAS >3,7 lub w skali SDAI >26;
 - niezależnie od aktywności choroby – z postacią uogólnioną RZS (Zespół Stilla u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Lekami finansowanymi w ramach Programu lekowego B.33 są:

- inhibitory TNF-alfa;
- TCZ;
- TOF;
- BAR;
- RTX (finansowany dopiero po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania co najmniej jednego z ww. leków).

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

- do terapii inhibitorem TNF-alfa kwalifikują się chorzy po terapii 1 lub 2 inhibitorami TNF-alfa, TCZ, TOF, BAR lub RTX;

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

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

U chorych na RZS w ramach programu lekowego B.33 nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, baricytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane oraz z zastrzeżeniem, że baricytynib może być zastosowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia.

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

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

- po 3 miesiącach od pierwszego podania inhibitora TNF-alfa, TCZ, TOF lub BAR, w przypadku nieuzyskania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby;
 - po 6 miesiącach od pierwszego podania bDMARDs lub TOF lub BAR w przypadku niestwierdzenia uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby (gdy uzyskanie remisji nie jest możliwe);
 - z utratą adekwatnej odpowiedzi na leczenie;
 - z utrzymującą się przez 12-15 miesięcy remisją lub niską aktywnością choroby;
 - w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, stanowiących przeciwwskazania do terapii.
-

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

Jako mierniki aktywności choroby przyjęto następujące wartości skal:

- remisja choroby: DAS28 $\leq 2,6$ lub DAS $\leq 1,6$, lub SDAI $\leq 3,3$;
- niska aktywność choroby: DAS28 $\leq 3,2$ lub DAS $\leq 2,4$, lub SDAI ≤ 11 ;
- umiarkowana aktywność choroby: DAS28 $\leq 5,1$ lub DAS $\leq 3,7$, lub SDAI ≤ 26 ;
- nawrót choroby: wzrost wartości względem wartości w momencie odstawienia terapii: wzrost DAS28 o $>1,2$ (tak, że jego wartość jest większa niż 3,2) lub wzrost DAS o $>1,2$ (tak, że jego wartość jest większa niż 2,4) lub wzrost SDAI o >5 (tak, że jego wartość jest większa niż 11).

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

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 kwestionariuszy oceny stanu zdrowia [Cutolo 2014, Gwinnutt 2017, Smolen 2016]. Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej lub niskiej aktywności choroby, a także hamowanie strukturalnego uszkodzenia stawów i postępu niepełnosprawności [Obarska 2019].

W Europie RZS odpowiada za 0,8% wszystkich utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY, ang. *disability-adjusted life-years*). W Polsce RZS odpowiada za 0,97% wszystkich utraconych DALY, co stanowi najwyższy odsetek spośród 36 krajów ocenianych przez Lundkvist i wsp. [Zheloukhova 2011, Lundkvist 2008]. Nawracające zaostrzenia choroby zwiększają ryzyko uszkodzenia stawów, będące najczęstszym powikłaniem choroby, prowadzącym do upośledzenia funkcjonowania fizycznego oraz codziennych aktywności, odczuwania bólu i zmęczenia, niezdolności do pracy oraz obniżenia jakości życia. Nieodpowiednio dobrane leczenie zaostrza postępowanie choroby, a w konsekwencji

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

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami leczenie tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby należy rozpoczynać możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu. Najczęściej przepisywanym csDMARD jest metotreksat, który jednak u części chorych wykazuje ograniczoną skuteczność. U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX lub inne leki csDMARD zaleca się dodanie drugiego csDMARD lub biologicznego DMARD (bDMARD). Niestety wielu chorych, po zastosowaniu bDMARD nie osiąga remisji, a nawet doświadcza utraty odpowiedzi [Olsen 2019]. Co więcej, w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii na dużej populacji chorych na RZS, ponad 70% chorych po niepowodzeniu terapii bDMARD (z powodu nieskuteczności terapii lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych), kontynuowało terapię innym lekiem z tej samej grupy przez co najmniej 6 miesięcy. Stwierdzono, że przyczyny niepowodzenia terapii bDMARD powtarzały się, a stosowanie kilku różnych bDMARD również nie przyniosło oczekiwanych efektów [Hyrich 2007].

Na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji norweskiej stwierdzono, że po 6 miesiącach stosowania metotreksatu w I linii terapii, u 42% (178/424) chorych odpowiedź na leczenie była niewystarczająca. Dodatkowo, wśród chorych z wcześniejszą odpowiedzią na MTX w 12. miesiącu, niewystarczającą odpowiedź stwierdzono u 33,9% (81/239) chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania monoterapii MTX w ciągu 24 i 60 miesięcy był brak skuteczności (odpowiednio 13,7% i 16,4%). Skuteczność terapii biologicznych oceniono w 3 grupach, otrzymujących bDMARD w monoterapii, bDMARD w skojarzeniu z MTX oraz bDMARD w skojarzeniu z innymi csDMARD. Remisję stwierdzono u około 30-39% chorych. Należy zaznaczyć, że u pozostałej części chorych, niezależnie od schematu leczenia, po 12 miesiącach, nadal odpowiedź na terapię była niewystarczająca [Olsen 2019]. Dla porównania, w badaniu oceniającym długoterminową skuteczność BAR tylko 3,6% chorych, którzy nie otrzymali uprzednio terapii DMARD lub u których odpowiedź na MTX była niewystarczająca, przerwało leczenie z powodu braku skuteczności [Smolen 2020].

Według danych literaturowych, jedynie u około 8% chorych stwierdza się całkowite ustąpienie objawów choroby po zastosowaniu terapii csDMARDs lub terapii biologicznej. W związku z powyższym jako priorytetowe uznaje się zwiększenie chorem dostępności do terapii nowymi lekami, w celu osiągnięcia remisji klinicznej objawów. Jako leki o potencjalnie wysokiej skuteczności zwraca się uwagę na inhibitory JAK podawane doustnie, w tym na baricytynib,

które stanowią preferowaną opcję terapeutyczną względem leków biologicznych, szczególnie, ze względu na nowe dowody dotyczące udanej długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK [Taylor 2016, EULAR 2019, Genovese 2020].

Przyjmuje się, że najważniejszym czynnikiem w osiągnięciu optymalnych wyników leczenia, szczególnie na wcześniejszych etapach RZS, jest wyeliminowanie stanu zapalnego. Wiele objawów związanych z aktywnym RZS przez całe życie chorego reprezentuje ogólne cechy zapalenia i dlatego zdecydowanie zaleca się strategię leczenia ukierunkowanego. Co więcej terapia celowana jest najskuteczniejsza na najwcześniejszych etapach RZS [Taylor 2019]. Faktem jest, że istnieje zwiększony efekt leczenia i większe prawdopodobieństwo remisji, gdy terapia zostanie rozpoczęta wcześniej [Demoruelle 2012]. Równocześnie należy zwrócić uwagę, że opóźnienie interwencji wpływa znacząco na koszty pośrednie, oznacza bowiem, że większa liczba osób w wieku produkcyjnym opuści rynek pracy ze względu na zły stan zdrowia. Dlatego też zalecane jest jak najszybsze rozpoczęcie terapii, poprzez kierowanie chorych do specjalistów w jak najwcześniejszym stadium choroby [Zheloukhova 2011].

Analiza danych z rzeczywistej praktyki klinicznej pokazuje, że chociaż istnieje wiele różnych strategii leczenia dostępnych dla chorych na RZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba leczenia chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX i bDMARD, bez remisji klinicznej nawet po 12 miesiącach terapii [Olsen 2019]. Co więcej niezaspokojona potrzeba medyczna wynika nie tylko z niepowodzenia terapii, ale również niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz nieprzestrzegania zaleceń przez chorych (związanego ze sposobem przyjmowania leku). Ponieważ RZS jest złożonym zaburzeniem, nowe DMARDs o nowatorskich mechanizmach działania i łatwiejszym sposobie podawania mogą potencjalnie zaspokoić obecnie istniejące potrzeby w terapii RZS. Pod tym względem inhibitory JAK są szczególnie atrakcyjne, gdyż ich działanie polega na przekazywaniu informacji z receptorów dla wielu cytokin umiejscowionych w błonie komórkowej do wnętrza komórki, dając im przewagę nad antagonistami TNF i IL6. W związku z powyższym baricytynib może zapewnić nowe korzyści w porównaniu z obecnie stosowanymi DMARD. Warto zauważyć, że u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, stosowanie BAR wiązało się z istotną poprawą kliniczną w porównaniu z ADA w zakresie częstości występowania odpowiedzi wg ACR20 oraz średniej zmiany wyniku DAS28-CRP, natomiast w badaniu porównującym TOF (inny inhibitor JAK) z ADA, w przypadku większości punktów końcowych nie stwierdzono różnic między grupami. W różnych badaniach III fazy wskaźniki zakażeń nie różniły się znacząco między grupami co stanowi potwierdzenie korzystnego

profilu bezpieczeństwa BAR. Ostatnie badania wykazały ponadto, że większość chorych preferowała doustną drogę podania niż pozajelitową, a także leki, których nie trzeba łączyć z MTX, a ponieważ preferencje chorych mogą być jednym z głównych czynników decydujących o wyborze leczenia, BAR stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych na RZS [Richez 2017].

Autorzy raportu wydanego pod patronatem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego w 2019 roku także podkreślają, że ze względu na heterogeniczność RZS istnieje potrzeba dostępu chorych do różnych leków biologicznych. Zaznaczono, że **inhibitory JAK dają możliwość doboru leku o wygodniejszym sposobie podania, co z kolei może zwiększyć stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich i maksymalizować szansę na osiągnięcie korzystnego efektu terapeutycznego**. Baricytynib i tofacytynib charakteryzują się lepszą lub porównywalną skutecznością kliniczną w porównaniu z lekami biologicznymi [Obarska 2019]. W 2020 roku Polskie Towarzystwo Reumatologiczne wydało oficjalne stanowisko, w którym ponownie wskazano na istniejącą potrzebę dostępności innowacyjnych leków stosowanych w terapii chorób reumatycznych o różnych mechanizmach działania, które umożliwiłyby osiągnięcie remisji klinicznej u coraz większej liczby chorych i utrzymanie tego stanu przez coraz dłuższy czas w ciągu całego ich życia. Wskazano, że jest to szczególnie ważne u chorych na RZS, u których leczenie powinno być indywidualnie dopasowane do chorego [PTR 2020]. **Należy szczególnie podkreślić, że doustna droga podania wyróżnia inhibitory JAK wśród innych leków stosowanych obecnie w Programie Lekowym.**

W rozdziale 5. przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatorów dla baricytynibu, tj. tofacytynibu i tocilizumabu. Tofacytynib jako inhibitor JAK podawany jest doustnie, natomiast tocilizumab podawany jest dożylnie lub podskórnym. **Heterogeniczność RZS sprawia, że istnieje potrzeba dostępu chorych do leków o różnej postaci farmaceutycznej** – przykładowo u chorych wymagających przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego łatwiej będzie odstawić leczenie doustne baricytynibem niż infuzje lub iniekcje tocilizumabu. Należy także pamiętać, że istnieje grupa chorych odczuwających lęk przed igłami i odmawia takiego leczenia, wówczas jedyną możliwą opcją jest podanie choremu tabletki.

Eksperci NICE również wskazali na szczególne korzyści terapii BAR nad leczeniem biologicznym, mając na uwadze różnicę w drogach podania. Stosowanie doustne jest ważnym czynnikiem u chorych, którzy mają trudności z wykonaniem samodzielnie iniekcji ze względu na zajęcie przez chorobę kończyn górnych. Ponadto eksperci zaznaczyli, że w przypadku

niektórych obecnie dostępnych terapii wymagane jest ich przerwanie w momencie, gdy u chorego wystąpi zakażenie. Ponadto niektóre ze wspomnianych terapii mogą powodować reakcje w miejscu podania [NICE 2017].

Co więcej, szybkie działanie baricytynibu obserwowane w badaniach już po dwóch tygodniach terapii będzie miało znaczenie w przypadku chorych aktywnych zawodowo, którym zależy na szybkim powrocie do pracy. W ten sposób baricytynib przyczynia się do zmniejszenia kosztów pośrednich związanych z RZS.

Podsumowując, baricytynib jako innowacyjna technologia medyczna, odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wygodną drogą podania stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych na RZS.

4. Interwencja – baricytynib

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

Warto zauważyć, iż lek Olumiant® został uznany przez EMA za innowacyjną technologię medyczną, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na RZS o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będącą kluczową w rozwoju ważnych obszarów zdrowia publicznego [EMA 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant®

Kod ATC¹³	L 04 AA 37; Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze leki immunosupresyjne.
Działanie leku	BAR jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej JAK1 i JAK2. Kinazy janusowe są enzymami przekazującymi sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej.

¹³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. BAR moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej kinaz JAK, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Olumiant® jest zarejestrowany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.</p> <p>Olumiant® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Olumiant® jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych wymagających leczenia ogólnego.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant® wynosi 4 mg raz/dobę. Dawka 2 mg raz/dobę jest zalecana chorym w wieku ≥ 75 lat, a także chorym z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz 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 obniżenie dawki jest możliwe.</p> <p><u>Sposób przyjmowania:</u></p> <p>Produkt leczniczy Olumiant® należy przyjmować raz na dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.</p> <p>Nie należy rozpoczynać terapii u chorych, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosi mniej niż $0,5 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów wynosi mniej niż 1×10^9 komórek/l lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl.</p>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	<p>Finansowany w ramach rozszerzenia obecnego Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</i></p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	<p>Terapia powinna być wdrażana przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.</p>
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Ciąża – chora powinna stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie terapii.</p> <p>Zakażenia – stosowanie BAR może nasilać objawy trwającego zakażenia lub zwiększyć ryzyko wystąpienia nowego zakażenia.</p> <p>Profil lipidowy – w czasie trwania terapii lekarz może zlecić sprawdzenie profilu lipidowego we krwi, tj. cholesterol.</p>
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<p>Wskazówki dotyczące monitorowania chorych otrzymujących terapię BAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil lipidowy – powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii, a później zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii; bezwzględna liczba neutrofilów, bezwzględna liczba limfocytów, hemoglobina oraz aminotransferazy wątrobowe – monitorowanie przed rozpoczęciem leczenia i po nim, zgodnie z rutynową opieką nad chorym. <p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u $\geq 2\%$ chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, należały: zwiększenie stężenia cholesterolu LDL u 33,6% chorych (ICD-10 E78.0), zakażenia górnych dróg oddechowych u 14,7% chorych (ICD-10 J06.9) i ból głowy u 3,8% chorych (ICD-10 R51). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia u 1,4% chorych należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (ICD-10 B01-02).</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Produkt leczniczy Olumiant® jest finansowany 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)*.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Olumiant®* oraz *Obwieszczenia MZ*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania baricytynibu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Olumiant® (baricytynib) wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 5 rekomendacji przedstawionych w poniższej tabeli.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Olumiant® (baricytynib)	CADTH	2019 [CADTH 2019]
	PBAC	2018 [PBAC 2018]
	NICE	2017 [NICE 2017]
	HAS	2017 [HAS 2017]
	SMC	2017 [SMC 2017]
	PBAC	2017 [PBAC 2017, 2017a]

Spośród 6 odnalezionych rekomendacji dotyczących finansowania baricytynibu w analizowanym wskazaniu pozytywną rekomendację opublikowało 5 organizacji: CADTH w 2019 roku, PBAC w 2018 roku, a w 2017 roku NICE, HAS oraz SMC.

Negatywną rekomendację opublikowała australijska agencja oceny technologii medycznych PBAC w 2017 roku, która równocześnie zaznaczyła w dokumencie, że odroczone wydanie zalecenia sprawie umieszczenia baricytynibu na liście refundacyjnej do czasu przedstawienia przeglądu przedstawiciela organu regulacyjnego dla towarów terapeutycznych (TGA, ang. *Therapeutic Goods Administration*). Co jednak istotne, jak wskazano powyżej w 2018 roku PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania baricytynibu.

Na stronie AWMSG nie odnaleziono dokumentu zawierającego rekomendację. Równocześnie podano informację, że stanowisko walijskiej agencji oceny technologii medycznych jest zgodne ze stanowiskiem NICE oraz podano odnośnik do rekomendacji wydanej w 2017 roku przez tę Agencję.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
(Olumiant® (baricytynib))	CADTH 2019	Pozytywna	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs	<p>CADTH rekomenduje finansowanie BAR stosowanego w skojarzeniu z MTX w leczeniu dorosłych chorych na RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 lek z grupy DMARDs, jeśli spełniono poniższe warunki.</p> <p><u>Warunki zwrotu kosztów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z aktywnym RZS, z nietolerancją lub nieadekwatną odpowiedzią na leczenie co najmniej 1 lekiem z grupy DMARDs, u których stwierdzono nasilenie choroby umiarkowane lub ciężkie; BAR powinien być stosowany jedynie w skojarzeniu – z MTX lub także z innymi csDMARDs; BAR nie należy stosować w skojarzeniu z innymi biologicznymi DMARD (bDMARD), w tym z inhibitorami kinazy janusowej (JAK); leczenie należy przerwać, w przypadku braku odpowiedzi do 12 tyg. (odpowiedź na leczenie definiuje się jako poprawę wg ACR o $\geq 20\%$ do 12 tygodnia). <p>Rekomendację wydano na podstawie wyników dwóch podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań kontrolowanych (<i>BEACON</i> i <i>BUILD</i>), w których wykazano istotną statystycznie różnicę między odsetkiem chorych, którzy osiągnęli ACR20 w 12. tygodniu na korzyść BAR. Na podstawie analizy podgrup przeprowadzonej w badaniu <i>BEACON</i> wykazano statystycznie istotną korzyść BAR w porównaniu z placebo u chorych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi po uprzednim stosowaniu bDMARD, a także u chorych z wcześniejszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem bDMARDs.</p>
	PBAC 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu ciężkim	<p>Badania kliniczne wskazują na nie gorszą skuteczność i równoważne bezpieczeństwo leku w stosunku do tofacytynibu.</p> <p>Chorzy rozpoczynający stosowanie BAR muszą być pod kontrolą reumatologa lub immunologa klinicznego z doświadczeniem w leczeniu RZS.</p>
	NICE 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono	<p>NICE rekomenduje finansowanie BAR w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lekami z grupy DMARDs, u których stwierdzono ciężkie nasilenie choroby (DAS28 $> 5,1$ pkt);

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub przeciwwskazaniami do innych leków DMARDs, w tym co najmniej 1 leku z grupy bDMARDs, u których stwierdzono ciężkie nasilenie choroby (DAS28 >5,1 pkt) oraz przeciwwskazania do stosowania RTX. <p>Terapia baricytynibem rekomendowana jest w skojarzeniu z MTX, a w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji MTX, BAR może być stosowany w monoterapii.</p> <p>Dane kliniczne wskazują na skuteczność leku w zarekomendowanych subpopulacjach chorych.</p> <p>Terapia BAR rekomendowana jest w skojarzeniu z MTX, a w przypadku przeciwwskazań do stosowania 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> <p>Ponadto, NICE wskazał na korzystny profil bezpieczeństwa BAR podawanego w dawce 4 mg, bez klinicznie istotnych różnic względem placebo, MTX czy BAR w niskiej dawce (2 mg). Jednocześnie zaznaczono, że baricytynib w postaci doustnych tabletek stanowi znacząco wygodniejszą formę leczenia niż bDMARDs podawane w formie iniekcji.</p>
	HAS 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs	HAS w lipcu 2017 roku również opublikowała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania BAR we wskazaniu obejmującym dorosłych chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs. Analiza przeprowadzona przez HAS wykazała wyższą skuteczność BAR+MTX względem ADA+MTX u chorych po niepowodzeniu MTX.
	SMC 2017	Pozytywna warunkowo	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono	SMC rekomenduje dopuszczenie BAR do użytku we wskazaniu leczenie umiarkowanego do ciężkiego aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych chorych, u których odpowiedź na ≥ 1 DMARD była niewystarczająca lub u których wystąpiła

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs	<p>nietolerancja na ≥ 1 DMARD. SMC dopuszcza BAR do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>SMC wprowadza równocześnie ograniczenie stosowania BAR do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych na RZS o ciężkim nasileniu (wskaźnik aktywności choroby DAS28 $>5,1$), u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię DMARD; • chorych na RZS o ciężkim nasileniu, których choroba jest niedostatecznie kontrolowana przez antagonistę TNF i chorych niekwalifikujących się do leczenia RTX. <p>SMC zwraca uwagę, że BAR, w porównaniu z placebo i antagonistą TNF, znacząco poprawił objawy przedmiotowe i podmiotowe RZS u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leki z grupy DMARD oraz w porównaniu z placebo, u chorych, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na antagonistę TNF.</p>
	PBAC 2017, 2017a	Negatywna	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs po co najmniej 6 miesiącach terapii, zgodnie z aktualnymi kryteriami terapii bDMARD umieszczonych na liście PBS	<p>PBAC nie rekomenduje finansowania BAR we wskazaniu obejmującym dorosłych chorych na RZS, ze względu na niepewną potrzebę kliniczną w zakresie kolejnego leku w terapii RZS. Wskazano, że w kolejny wniosku wnioskodawca powinien zaadresować temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Równocześnie PBAC odroczył wydanie zalecenia w sprawie umieszczenia BAR na liście do czasu dostarczenia odpowiednich danych.</p> <p>PBAC zgodził się, że terapia BAR może stanowić alternatywę dla obecnie stosowanych bDMARD. Równocześnie zwrócono uwagę na dostępność szeregu alternatywnych bDMARD finansowanych we wskazaniu leczenie ciężkiego RZS, przez co nie ma jasno określonej odpowiedzi na potrzebę kliniczną, której jednocześnie nie zapewniłby inny bDMARD.</p>

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

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które dotyczyły finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Deflazacort (Calcort®)	Rekomendacja Prezesa [RP Calcort 2019]	2019
Baricytynib (Olumiant®)	Rekomendacja Prezesa [RP Olumiant 2018]	2018
Adalimumab (Humira®)	Rekomendacja Prezesa [RP Humira 2018]	2018
Hydroksychlorochina (Plaquenil® i Quensyl®)	Rekomendacja Prezesa [RP Plaquenil Quensyl 2018]	2018
Tocilizumab (RoActemra®)	Rekomendacja Prezesa [RP RoActemra 2019]	2019
	Rekomendacja Prezesa [RP RoActemra 2017]	2017
	Rekomendacja Prezesa [RP RoActemra 2014]	2014
	Rekomendacja Prezesa [RP RoActemra 2012]	2012
Aurotiojabłczan sodu (Tauredon®)	Rekomendacja Prezesa [RP Tauredon 2013]	2013
Golimumab (Simponi®)	Rekomendacja Prezesa [RP Simponi 2013]	2013
Hydroksychlorochina (Plaquenil®)	Rekomendacja Prezesa [RP Plaquenil 2013]	2013
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Rekomendacja Prezesa [RP Cimzia 2012]	2012

Łącznie odnaleziono 12 dokumentów wydanych przez AOTMiT, dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

W roku 2019 Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją deflazacortu we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, ze względu na znaczne ograniczenia dostępnych dowodów naukowych.

Prezes AOTMiT wydał pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania baricytynibu i adalimumabu w roku 2018 oraz aurotiojabłczanu sodu w roku 2013, stosowanych w analizowanym wskazaniu.

W odniesieniu do tocilizumabu (RoActemra®) odnaleziono 4 rekomendacje Prezesa jedną pozytywną, wydaną w 2017 roku oraz trzy pozytywne warunkowo w 2019, 2014 i 2012 roku. Jednocześnie w dokumencie z 2012 roku, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji zaopiniował pozytywnie finansowanie TCZ w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego, natomiast w dokumencie z 2014 roku, w którym przedmiotem oceny był TCZ s.c., dołączono pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku.

Golimumab uzyskał negatywną rekomendację Prezesa dotyczącą finansowania w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, jednak, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, pozytywnie zaopiniował finansowanie golimumabu, w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w skojarzeniu z MTX.

Prezes Agencji wydał dwie rekomendacje dla hydroksychlorochiny w 2013 roku oraz w 2018 roku. W 2013 roku oceniano produkt leczniczy Plaquenil®, który ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych otrzymał negatywną rekomendację. W roku 2018 Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania hydroksychlorochiny m.in. we wskazaniu RZS.

W roku 2012 Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją certolizumabu pegol w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, równocześnie, w tym samym dokumencie zaopiniował negatywnie finansowanie w ramach programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Deflazacort (Calcort®)	Rekomendacja Prezesa 2018	Negatywna	Populację stanowią dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, miastenie lub zapalenie błony naczyniowej oczu	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort® (deflazacort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy oraz <u>nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort® (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu.</u></p> <p>Uzasadnienie: Dla populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów przedstawiono wyniki dwóch badań RCT (<i>Scudeletti 1993</i> oraz <i>Messina 1992</i>). W badaniu Messina 1992, w którym oceniano skuteczność deflazacortu i prednizonu u chorych z przedmenopauzalnym RZS, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich punktów końcowych związanych z oceną objawów RZS. Biorąc pod uwagę ograniczenia odnalezionych badań dotyczących chorych na RZS (badanie <i>Messina 1992</i> dotyczy populacji węższej niż wnioskowana, badanie <i>Scudeletti 1993</i> obejmuje niewielką liczbę chorych z RZS), nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania terapii deflazacortem w RZS ze środków publicznych.</p>
Baricytynib (Olumiant®)	Rekomendacja Prezesa 2018	Pozytywna	Populację stanowią dorośli chorzy na aktywne reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym	<p>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>Uzasadnienie: Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Olumiant® oparto w głównej mierze na jednym badaniu klinicznym <i>RA-BEAM</i>, porównującym baricytynib (BAR) z adalimumabem (ADA), stosowanymi w terapii złożonej w skojarzeniu z metotreksatem (MTX). Wyniki analizy skuteczności dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii.</p>

				<p>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.; zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania terapii po 24 tyg. i 52 tyg.; zdarzenia niepożądane: niedokrwistość po 24 tyg. i 52 tyg., grypa po 52 tyg., hipercholesterolemia po 24 tyg. i 52 tyg. oraz podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi po 24 tyg. okresie obserwacji.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne wśród opcji leczenia RZS zalecają stosowanie leków biologicznych, jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo stosowania klasycznych systemowych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs). Jednak tylko wytyczne EULAR 2016 odnoszą się do celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (tsDMARDs), obejmujących m.in. oceniany BAR, które zalecane są po niepowodzeniu 1 csDMARDs, przy obecności czynników złej prognozy. Zgodnie z zaleceniami EULAR 2016 powinno się rozważyć zastosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bDMARDs) lub wspomnianych tsDMARDs, ale w oparciu o opinie ekspertów proponuje się zacząć od bDMARDs, ze względu na dostępność długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków z tej grupy. W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii u dorosłych chorych na RZS umiarkowanym do ciężkiego, w tym u chorych, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mają nietolerancję na ≥ 1 csDMARDs.</p> <p>Eksperci kliniczni jako potencjalne problemy, w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej, wskazali niewielkie doświadczenie ze stosowaniem baricytynibu po skuteczności ≥ 1 bDMARD oraz stosowaniem bDMARD po nieskuteczności BAR. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku w innych postaciach RZS. Zdaniem ekspertów lek powinien być stosowany zgodnie z programem lekowym, ale konieczne jest określenie grupy chorych z wysokim ryzykiem działań niepożądanych.</p> <p>Zatem, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ze względu na niewielkie doświadczenie z lekiem w praktyce klinicznej, wskazane jest dokładne i systematyczne monitorowanie chorych pod kątem objawów niepożądanych. Ponadto w ocenie Prezesa Agencji, z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowania populacji docelowej oraz co za tym idzie, możliwe większe obciążenie budżetu płatnika, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS i wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka.</p>
--	--	--	--	---

<p>Adalimumab (Humira®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2018</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Populację stanowią chorzy, u których stwierdzono nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS), zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, lub reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) z umiarkowaną aktywnością choroby.</p>	<p>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>Uzasadnienie:</p> <p>Oceniana technologia należy do tzw. inhibitorów TNF-alfa. Ta grupa leków jest wymieniana w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów jako opcja terapeutyczna, która jest zalecana lub dopuszcza się możliwość jej stosowania w leczeniu schorzeń obejmujących: <u>nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS), zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) z umiarkowaną aktywnością choroby.</u> Inhibitory TNF-α są wskazane do stosowania przy utrzymującej się dużej aktywności choroby, najczęściej po niepowodzeniu lub przeciwwskazaniach do terapii klasycznymi systemowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs).</p> <p>W populacji RZS wyniki badania <i>ALTARA</i> w zakresie oceny skuteczności wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs w odniesieniu do wielkości zmiany i wartości wskaźnika DAS 28-ESR. Z kolei w badaniach <i>ALTARA</i> i <i>STAR</i> 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 chorych z RZS (badania <i>ALTARA</i> i <i>STAR</i>) 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> <p>W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w leczeniu pacjentów z ERA i RZS.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, z uwagi na poszerzenie populacji docelowej dla adalimumabu, a także możliwe poszerzenie tej populacji dla innych leków biologicznych (na co wskazują eksperci w ramach uwag do proponowanego programu lekowego) oraz co za tym idzie wysokie obciążenie budżetu płatnika, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego podziału ryzyka opartego na wykorzystaniu</p>
-----------------------------	----------------------------------	------------------	---	--

				środków finansowych i wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie maksymalnego progu wydatków płatnika publicznego.
Hydroksychlorochina (Plaquenil® i Quensyl®)	Rekomendacja Prezesa 2018	Pozytywna	<p>Populację stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowaty, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena lub układowe zapalenie naczyń.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję hydroksychlorochina: Plaquenil® oraz Quensyl®, we wskazaniach: <u>reumatoidalne zapalenie stawów</u>, toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowaty, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują leki przeciwmalaryczne, w tym hydroksychlorochinę jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, mieszana choroba tkanki łącznej, <u>reumatoidalne zapalenie stawów</u>, zespół Sjögrena i układowe zapalenie naczyń, dla pozostałych wskazań nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.</p> <p>Produkt leczniczy Quensyl® nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji, natomiast produkt leczniczy Plaquenil® był oceniany w 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali wówczas za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. leku we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej i niezróżnicowana choroba tkanki łącznej oraz za niezasadne we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena i układowe zapalenie naczyń. Negatywna rekomendacja wynikała głównie z braku badań klinicznych potwierdzających skuteczność stosowania hydroksychlorochiny w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w <u>reumatoidalnym zapaleniu stawów</u> 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, hydroksychlorochina 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 (MTX+SSZ+HCQ) była skuteczna w kontrolowaniu aktywności choroby i na ogół dobrze tolerowana.</p> <p>Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację francuskiego Haute Autorité de Santé z 2009 roku, dotyczącą finansowania produktu leczniczego Plaquenil® w</p>

				<p>leczeniu objawowym reumatoidalnego zapalenia stawów o powolnym przebiegu oraz w terapii układowego tocznia rumieniowatego.</p> <p>Eksperci kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania ocenianej technologii w analizowanych wskazaniach. Jednakże zwrócili uwagę na konieczność przeprowadzania kontroli okulistycznej u chorych przyjmujących lek ze względu na możliwe działania/zdarzenia niepożądane (odkładanie się złogów w rogówce, uszkodzenie siatkówki). Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), a także rzadkość występowania niektórych z ww. chorób prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną utrzymane na podobnym poziomie, co w latach 2016-2017.</p>
<p>Tocilizumab (RoActemra®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2019</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Populację stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® 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>Uzasadnienie:</p> <p>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>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa TCZ w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (csDMARD) (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego TCZ+csDMARD względem PLC+csDMARD w badaniu TOWARD. Należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TCZ w populacji osób z umiarkowaną postacią RZS jest ograniczone z uwagi na fakt, iż opiera się na wynikach tylko jednego badania RCT. W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również dane pochodzące z innych badań. Jednakże dotyczyły one populacji ze znaczną przewagą chorych o ciężkiej postaci choroby (przy braku danych wyodrębnionych dla subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby), a zatem nie odnoszą się do populacji wnioskowanej. W ramach oceny</p>

			<p>skuteczności praktycznej TCZ przedstawiono także wyniki badań obserwacyjnych dla chorych z postacią umiarkowaną (Wakabayashi 2011, Ruiz-Limon 2017).</p> <p>W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego w badaniu TOWARD wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TCZ+csDMARD vs PLC+csDMARD w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR 20 (12, 16, 24 tyg. terapii), ACR 50 (12, 16, 24 tyg. terapii), ACR 70 (po 24 tygodniach terapii).</p> <p>Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest przyjęcie założeń dotyczących modelowania efektów zdrowotnych u chorych z umiarkowanym nasileniem choroby na podstawie danych z badania z przewagą chorych o ciężkim nasileniu RZS.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, z uwagi na ograniczenia przeprowadzonych analiz, poszerzenie populacji docelowej dla TCZ oraz co za tym idzie wysokie obciążenie budżetu płatnika, zasadnym wydaje się wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie rocznego pułapu maksymalnych wydatków płatnika publicznego, odpowiadającego kosztowi terapii populacji ograniczonej do chorych, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi. Oznacza to brak możliwości finansowania TCZ u chorych z umiarkowaną postacią RZS, wcześniej nie leczonych.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2017	Pozytywna	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki analiz farmakoeconomicznych, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Przedmiotem analiz farmakoeconomicznych było porównanie stosowania TCZ w formie podskórnej do TCZ w formie wlewu dożylnego u chorych na RZS. Wyniki analizy klinicznej pozwalają na wnioskowanie w zakresie równoważności porównywanych technologii. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na wyniki analizy bezpieczeństwa, które wskazują na możliwe częstsze występowanie reakcji w miejscu wkłucia oraz zakażeń pasożytniczych w przypadku stosowania formy podskórnej TCZ. Ponadto należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy związane z oparciem wnioskowania o 1 badanie RCT, którego część wyników odczytywana była z wykresów, co może wpływać na ich precyzję.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie podskórnej formy TCZ jest tańsze od wlewu dożylnego o ok. 20 tys. PLN w wariacie bez</p>

				uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. Niemniej jednak kluczowym parametrem w modelu, który może mieć wpływ na wielkość różnicy w kosztach jest waga chorego, która, zgodnie z oszacowaniami Agencji nie powinna być mniejsza niż 50 kg, aby TCZ s.c. był tańszy. W ramach analizy wpływu na budżet wskazano, że objęcie wnioskowanej technologii medycznej refundacją generować może oszczędności na poziomie powyżej 2 mln PLN rocznie (w wariancie bez RSS). Istotne są przy tym założenia dotyczące liczby chorych, które w ramach analizy wydają się być założeniami konserwatywnymi i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych oszczędności dla płatnika publicznego.
	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna warunkowo ¹⁴	Populację stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku. Prezes Agencji sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Tocilizumab jest interwencją rekomendowaną w wytycznych praktyki klinicznej. Jedno z zaleceń EULAR 2013, mówi, że u chorych, u których leczenie MTX i/lub innym konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (z GKS lub bez) okazało się nieskuteczne, należy zastosować biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, tj. inhibitor TNF, ABA lub TCZ, a w określonych sytuacjach RTX (w skojarzeniu z MTX). TCZ i.v. jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Do analiz wnioskodawcy włączono, charakteryzujące się najwyższym poziomem wiarygodności, 1 pierwotne badanie z randomizacją <i>SUMMACTA</i>, porównujące TCZ s.c. z TCZ i.v.. Z wyników analizy skuteczności można wnioskować, iż TCZ s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do TCZ i.v.</p>

¹⁴Prezes Agencji nie rekomendował jednocześnie finansowania tej technologii medycznej w ramach wnioskowanego programu lekowego

				<p>Częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji ogółem była znamienne wyższa w grupie TCZ s.c. niż TCZ i.v., co jest charakterystyczne dla leków podawanych tą drogą. Wśród pacjentów leczonych TCZ s.c. odnotowano ponadto więcej przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych, w porównaniu do grupy otrzymującej TCZ i.v. W analizie głównej bezpieczeństwa wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych.</p> <p>Ze względu, na fakt, że dożylna postać TCZ dawkowana jest z uwzględnieniem masy ciała chorego, koszt leczenia produktem podawanym podskórnie może być wyższy niż produktem podawanym dożylnie. Dlatego, warunkiem stosowania postaci podskórnej jest, aby koszt leczenia tą postacią nie był wyższy, niż produktem dożylnym. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna warunkowo ¹⁵		<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowania produktu leczniczego Ro Actemra® (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tozilizumabem”.</p> <p>W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że TCZ w skojarzeniu z MTX, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii RTX w skojarzeniu z MTX w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3</p>

¹⁵Prezes Agencji nie rekomendował jednocześnie finansowania tej technologii medycznej w ramach wnioskowanego programu lekowego

				<p>miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.</p> <p>Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z MTX. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia TCZ.</p>
Aurotiojabłczan sodu (Tauredon®)	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Populację stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Tauredon® (aurotiojabłczan sodu), we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego. Aurotiojabłczan sodu stosowany jest jako konwencjonalny lek modyfikujący przebieg choroby w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów. Skuteczność leku nie budzi wątpliwości, istnieje również populacja chorych, mogących odnieść korzyść z zastosowania aurotiojabłczanu np. w braku możliwości leczenia metotreksatem, leflunomidem i sulfasalazyną.</p>
Golimumab (Simponi®)	Rekomendacja Prezesa 2013	Negatywna	Populację stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® (golimumab), w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® (golimumab), w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w skojarzeniu z MTX. Wnioskowany produkt byłby dostępny dla chorego bezpłatnie i finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem dostosowania kosztu terapii rocznej do poziomu najniższego rzeczywistego kosztu terapii spośród obecnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa umieszczonych w wyżej wymienionym programie lekowym. Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo</p>

				<p>golimumabu z innymi inhibitorami TNF-alfa, a wyniki porównań pośrednich nie wskazują na istotne różnice między skutecznością i bezpieczeństwem golimumabu a pozostałymi inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Brak jest również badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia. Porównania pośrednie, mogące być obciążone znaczącymi błędami, nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej. Golimumab nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. W związku z powyższym Prezes Agencji, w ślad za Radą, opowiada się za stosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF-alfa (ETA, ADA, INF) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego.</p>
Hydroksychlorochina (Plaquenil®)	Rekomendacja Prezesa 2013	Negatywna	Populację stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów	<p>Prezes Agencji rekomenduje uznanie za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil® (hydroxychloroquine), we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie której brak jest przekonujących dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności klinicznej wnioskowanego produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenie stawów.</p>
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna ¹⁶	Populację stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol), w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego,</p>

¹⁶Prezes Agencji nie rekomendował jednocześnie finansowania tej technologii medycznej w ramach wnioskowanego programu lekowego

				<p>reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, nie uzyskano remisji (w tym MTX). Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach nie ma wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby o kolejne 1,2. U chorych odpowiadających wyraźnie na leczenie terapia powinna być kontynuowana i monitorowana zgodnie z zapisami programu lekowego.</p> <p>Lek powinien być ujęty w ramach odrębnej grupy limitowej. Koszt terapii ocenianą technologią nie powinien być wyższy od kosztu terapii aktualnie finansowanych leków: ADA, ETA i INF. Przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes uważa, że lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długotrwałym podawaniu. Odnalezione dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują, iż produkt leczniczy Cimzia® (certolizumab pegol) 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>
--	--	--	--	---

4.2. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

Jak wynika z analizy obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.* we wskazaniu aktywne reumatoidalne zapalenie stawów finansowane są leki z grup:

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

Leki z grupy csDMARDs dostępne są w ramach Wykazu leków refundowanych na poziomie zryczałtowanej lub 30% odpłatności dla wszystkich chorych z aktywnym RZS (jedynie SSZ finansowana jest pod warunkiem oporności na leczenie z zastosowaniem NLPZ).

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

Lekami niefinansowanymi z grupy csDMARDs są hydroksychlorochina oraz sole złota, a z grupy bDMARDs niefinansowany jest jedynie abatacept.

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

Tabela 8.
Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
csDMARDs		
<p>Metotreksat (Metotab®, Methotrexat-Ebewe®, Trexan®, Metex®, Methofill®, Namaxir®, Ebetrexat®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; Sarkoidoza; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ okazało się nieskuteczne. Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).</p>
	<p>Finansowane wskazanie: Nowotwory złośliwe.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.</p>	
<p>Leflunomid (Leflunomide medac®, Leflunomide Sandoz®, Arava®, Leflunomid Bluefish®, Leflunomide Zentiva®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: Aktywna postać RZS.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Aktywna postać artropatii łuszczycowej u dorosłych chorych.</p>
<p>Sulfasalazyna (Salazopyrin EN®, Sulfasalazin EN Krka®, Sulfasalazin Krka®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%.</p> <p>Finansowane wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ. Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna).</p>
<p>Chlorochina (Arechin®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów. Zimnica (zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące</p>

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, porfiria skórna późna. Poziom odpłatności: 30%.</p>	<p>zimmicy (malaria) wywołanej 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®, Quensyl®)	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce. Na mocy decyzji Ministra Zdrowia wydanej w dniu 2 marca 2015 roku wydano zgodę na czasowe wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Plaquenil® na warunkach importu docelowego leku.</p>	
Sole złota (Tauredon®)	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce. Koniec dopuszczenia do obrotu.</p>	
bDMARDs		
Abatacept (Orencia®)	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>	
Adalimumab (Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®)	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) oraz Programach lekowych: B.32, B.35, B.36, B.47, B.105. Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Choroba Leśniowskiego-Crohna.</p>
Certolizumab pegol (Inhibitor TNF alfa) (Cimzia®)	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) oraz Programach lekowych: B.35, B.36, B.82. Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów. Osiowa spondyloartropatia (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK). Łuszczycowe zapalenie stawów.</p>
Etanercept (Inhibitor TNF alfa) (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®)	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) oraz Programach lekowych: B.35, B.36, B.47, B.82. Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Osiowa spondyloartropatia (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK).</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
		<p>Łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dorosłych, dzieci i młodzieży.</p>
<p>Tocilizumab (RoActemra®)</p>	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</i> Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim nasileniu, u chorych nieleczonych dotychczas za pomocą MTX. Reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia ≥ 1 DMARD lub TNF-alfa Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, jeśli leczenie NLPZ i kortykosteroidami okazało się nieskuteczne. Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX. Ciężki lub zagrażający życiu zespół uwalniania cytokin, indukowany terapią komórkami T zawierającym ichimeryczny receptor antygenowy u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.</p>
<p>Golimumab (Simponi®)</p>	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) oraz Programach lekowych: B.35, B.36.</i> Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów. Spondyloartropatia osiowa Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p>
<p>Infliksymab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®, Flixabi®, Zessly®)</p>	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) oraz Programach lekowych: B.32, B.35, B.36, B.47, B.55.</i> Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów. Choroba Crohna u dorosłych i dzieci. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych, dzieci i młodzieży. Łuszczycowe zapalenie stawów. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Łuszczycyca.</p>
<p>Rytuksymab (MabThera®)</p>	<p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego</i></p>	<p>Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów. Chłoniaki niezaiarcnicze.</p>

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowym wskazaniu	
	<i>zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i> oraz Programach lekowych: B.75, C.51. Poziom odpłatności: bezpłatny.	Przewlekła białaczka limfocytowa. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń. Pęcherzyca zwykła.
Sarilumab (Kevzara®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	
tsDMARDs		
Tofacytynib (Xeljanz®)	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i> oraz Programach lekowych: B.35, B.55. Poziom odpłatności: bezpłatny.	Zarejestrowane wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na terapię lekami DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Łuszczycowe zapalenie stawów. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
Baricytynib (Olumiant®)	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</i> Poziom odpłatności: bezpłatny.	Zarejestrowane wskazanie: Reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na terapię lekami DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.* [Obwieszczenie MZ] oraz Charakterystyk Produktów Lecniczych

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] 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 2012] 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 2011] 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.

Tak jak wskazano wcześniej, populację wnioskowaną w ramach niniejszej analizy stanowią:

- ⊕ w warunkach I linii leczenia: dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma csDMARDs/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne;
- ⊕ w warunkach II i kolejnych linii leczenia: dorośli chorzy na RZS o umiarkowanej do wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby zastosowanymi w I linii leczenia jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.

Zapisy wnioskowanego programu lekowego dopuszczają również zastosowanie baricytynibu zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych tj. po niepowodzeniu jednego csDMARD (metotreksatu) w podgrupie chorych z czynnikami złej prognozy. Dokładny opis populacji docelowej znajduje się w zapisach programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, u chorych na RZS rozpoczynających leczenie rekomenduje się zastosowanie leków z grupy csDMARDs – lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat, natomiast opcjonalnie można zastosować także leflunomid lub sulfasalazynę. W kolejnych etapach leczenia u chorych stosuje się leki z grup bDMARDs (takie jak np. inhibitory TNF-alfa) i tsDMARDs (baricytynib i tofacytynib).

Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce u chorych po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 lekami z grupy csDMARDs, rozpoczyna się terapię lekami w ramach Programu lekowego B.33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. W ramach tego programu leczeni są chorzy o dużej aktywności choroby (kryterium aktywności

choroby nie dotyczy jedynie trzech szczególnych subpopulacji chorych na RZS¹⁷). W pierwszej linii Programu lekowego stosowane są:

- ⊗ inhibitory TNF-alfa (ADA, CTP, ETA, GOL, INF);
- ⊗ inhibitor IL-6: tocilizumab (TCZ);
- ⊗ inhibitory kinaz janusowych:
 - tofacytynib (TOF);
 - baricytynib (BAR).

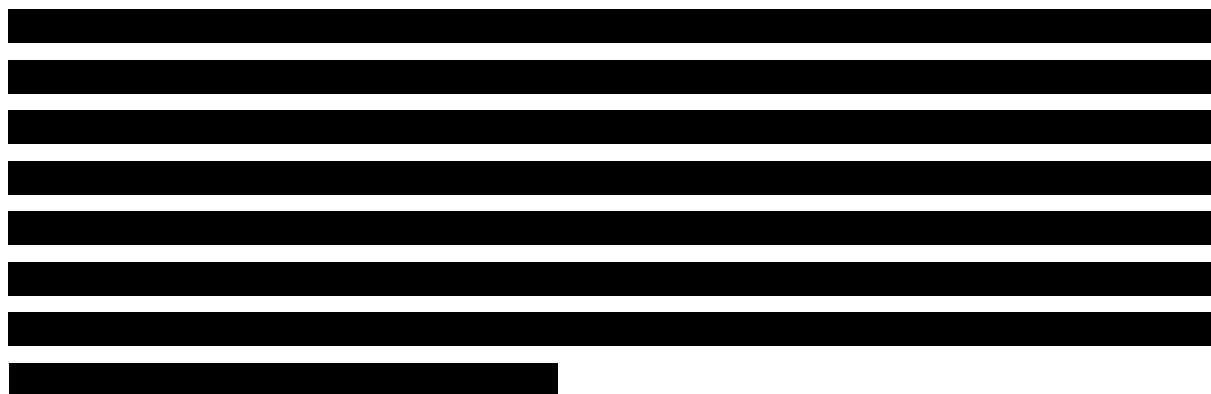
Analizowane w ramach przedkładanego wniosku refundacyjnego wskazanie dotyczy m.in. chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby. Tak jak opisano wcześniej, obecnie w Polsce chorzy z umiarkowanym nasileniem RZS nie kwalifikują się do leczenia w Programie lekowym B.33. W związku z tym aktualna praktyka kliniczna w Polsce leczenia chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby sprowadza się do stosowania leków z grupy konwencjonalnych DMARDs. Z tego powodu komparator w pierwszej linii leczenia RZS będą stanowić leki z grupy csDMARDs. Ze względu na fakt, iż zapisy wnioskowanego programu lekowego nie są w pełni spójne z aktualnie obowiązującym, wybór csDMARDs jako komparatora ma również zastosowanie we wszystkich niewielkich podgrupach chorych, którzy nie są aktualnie kwalifikowani do programu lekowego a będą do niego kwalifikowani, jeśli baricytynib będzie finansowany zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Dodatkowo wnioskowana populacja obejmuje także chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii stosowanej w ramach Programu lekowego B.33. Obecnie, u chorych na RZS, u których odnotowano niepowodzenie leczenia pierwszej linii można zastosować odpowiednio inhibitor TNF-alfa, TCZ lub TOF. W dalszych liniach leczenia stosuje się także RTX.

Przy rozważaniu na temat wyboru komparatora należy mieć na szczególnym względzie znaczną heterogenność choroby jaką jest reumatoidalne zapalenie stawów. W swoim stanowisku eksperci z Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 20.01.2021 r. wskazali, że w RZS „ze względu na złożony patomechanizm, heterogeny obraz kliniczny, współchorobowość oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie istnieje potrzeba

¹⁷ tj. zespół Stilla u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń

dostosowanej, skrojonej na miarę chorego terapii”, a dostępność do innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania pozwala na osiągnięcie remisji klinicznej u coraz większej liczby chorych i utrzymanie tego stanu przez coraz dłuższy czas w ciągu całego ich życia. Dostępność do leków o różnych drogach podawania pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego”. Tym samym oprócz cech związanych ze skutecznością terapii w wyborze opcji terapeutycznej dla konkretnego chorego lekarz może kierować się także innymi cechami leku. Na przykład w populacji chorych aktywnych zawodowo, pragnących możliwie szybko wrócić do pracy, istotną cechą może być szybkość wystąpienia odpowiedzi na leczenie – jak wykazano w AKL szczególną korzyść z terapii lekiem Olumiant® mogą odnieść właśnie ci chorzy ze względu na występującą już w drugim tygodniu terapii odpowiedź na leczenie. Dla części chorych istotna może być droga i częstość podania leku – wielu chorych może preferować rzadsze podanie leku w formie iniekcji. Z kolei jak podkreślono w rekomendacji NICE w przypadku chorych z trudnością w samodzielnym wykonywaniu iniekcji ze względu na zmiany chorobowe dotykające stawy rąk ułatwieniem może być forma tabletki. Tabletki mogą być także preferowaną formą u osób stosunkowo często wymagających planowanych zabiegów chirurgicznych [NICE 2017].



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy także zauważyć, że najnowsze wytyczne EULAR 2019 po niepowodzeniu I linii leczenia wskazują na zasadność podania choremu substancji o odmiennym mechanizmie działania. [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach programu lekowego B.33 refundacją objęty jest także rytuksymab. Niemniej wytyczne wskazują (SFR 2019, CRA 2012), że stosowanie rytuksymabu powinno być ograniczone wyłącznie do określonych populacji chorych na RZS, np. chorych ze stwierdzoną obecnością czynnika reumatoidalnego, chorych z historią nowotworu w czasie ostatnich 5 lat lub chorobą demielizacyjną w wywiadzie. Dane NFZ za pierwszą połowę 2020 r. wskazują, że rytuksymabem leczonych było jedynie ok 2,8% pacjentów. Na niewielki udział rytuksymabu w technologiach stosowanych w leczeniu RZS wskazał także ekspert kliniczny, prof. Brygida Kwiatkowska, zastępca dyrektora ds. klinicznych w NCGRiR w Warszawie [AWA Rinvoq]. Tym samym ze względu na ograniczenie do stosowania w ograniczonej populacji i niski udział w rynku mimo długotrwałej dostępności zdecydowano o nieuwzględnieniu rytuksymabu jako komparatora w niniejszej analizie.

W związku z powyższym zdecydowano, że komparatorami dla BAR w drugiej i kolejnych liniach leczenia w ramach Programu lekowego B.33 są TCZ i TOF. Niemniej ze względu na

fakt, że TOF należy do tej samej grupy terapeutycznej co BAR (inhibitory kinaz janusowych stosowane doustnie) i jest identycznie pozycjonowany w wytycznych klinicznych, TOF można uznać za podstawowy komparator w tej linii leczenia. W związku z identycznym pozycjonowaniem w wytycznych w przypadku wyboru pomiędzy BAR a TOF lekarz może kierować się profilem bezpieczeństwa lub optymalną dla pacjent drogą eliminacji (BAR jest eliminowany przez nerki, a TOF przez wątrobę).

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla baricytynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- leki z grupy csDMARDs;
- tofacytynib (TOF);
- tocilizumab (TCZ).

5.1. Komparatory – leki csDMARDs, TOF, TCZ

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę wskazanych w poprzednim rozdziale komparatorów.

Tabela 9
Charakterystyka komparatorów – leki z grupy csDMARDs, tofacytynib, tocilizumab

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Tofacytynib	Tocilizumab
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04 AX 03	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego. Kod ATC: A07E C01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04 AA 29	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04 AC 07
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 29.05.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Data rejestracji: 01.03.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Data rejestracji: 22.03.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Inc.	Data rejestracji: 16.01.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH
Działanie leku	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który należy do grupy leków cytotoksycznych określanych jako antymetabolity. Działa on poprzez kompetycyjne hamowanie aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej, hamując tym samym syntezę DNA.	Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Stosuje się ją w celu zahamowania stanów zapalnych, zwłaszcza błony śluzowej jelit i w leczeniu czynnego RZS. <u>Choroby zapalne jelit:</u> za główne uważa się działanie przeciwzapalne powstającej miejscowo mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów i granulocytów, oraz zahamowania różnych układów enzymatycznych przez wszystkie trzy związki (sulfasalazyna, sulfapyrydyna, mesalazyna). Znaczenie	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 heterodimerskich 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,	Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mIL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych,

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Tofacytynib	Tocilizumab
		<p>kliniczne może mieć również działanie bakteriostatyczne sulfapirydyny powstającej miejscowo w okrężnicy. Produkt wpływa zarówno na tlenową, jak i na beztlenową florę bakteryjną.</p> <p><u>RZS:</u> Mechanizm działania nieustalony.</p>	<p>IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p>	<p>osteoporozy i chorób nowotworowych.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Metotab® jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkiej, aktywnej postaci RZS u dorosłych chorych; ciężkiej i uogólnionej łuszczycy, szczególnie łuszczycy plackowatej, u chorych dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie. 	<p>Produkt leczniczy Salazopyrin EN® jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalnym zapaleniu stawów, opornym na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych; chorób zapalnych jelit (np. WZJG, choroba Crohna). 	<p>Produkt leczniczy Xeljanz®, w skojarzeniu z MTX, jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs. <p>Produkt leczniczy Xeljanz® może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u chorych, u których kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.</p> <p>Pozostałe wskazania: łuszczycowe zapalenie stawów i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p>	<p>Produkt leczniczy RoActemra®, w skojarzeniu z MTX, jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, postępującym RZS o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX; w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu. Produkt leczniczy RoActemra® może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u chorych, u których kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>W przypadku RZS zalecana dawka początkowa to 7,5 mg</p>	<p>W przypadku RZS dawkowanie należy dostosować indywidualnie.</p>	<p>Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę.</p>	<p>Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz/4 tyg.</p>

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Tofacytynib	Tocilizumab
	<p>metotreksatu, podawana raz w tygodniu doustnie. Jeśli chory odczuwa nudności, zaplanowaną dawkę tygodniową można podzielić na trzy części podawane w ciągu 24 godzin. W zależności od aktywności choroby u danego chorego oraz tolerancji przez niego leku, dawkę początkową można stopniowo zwiększać o 2,5 mg tygodniowo. Nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu klinicznego, dawkę MTX należy stopniowo zmniejszać do możliwie najmniejszej, skutecznej dawki podtrzymującej.</p>	<p>Zalecane dawkowanie wynosi 1-3 g/dobę.</p> <p>Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dojelitowe dwa razy na dobę. Zaleca się rozpoczynać leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać zgodnie ze schematem:</p> <p><u>rano</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzień 1-4: 1 tabletka dojelitowa; • dzień 5-8: 1 tabletka dojelitowa; • dzień 9-kolejne: 2 tabletki dojelitowe. <p><u>wieczorem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzień 1-kolejne: 2 tabletki dojelitowe. <p>Jeśli reakcja chorego na leczenie jest niezadowolająca przez okres 2-3 miesięcy, dobową dawkę można zwiększyć maksymalnie do 3 g.</p> <p>Tabletki należy przyjmować podczas posiłków połykając w całości, nie wolno ich kruszyć ani łamać.</p> <p>Podczas przyjmowania sulfasalazyny należy przyjmować odpowiednią ilość płynów.</p>	<p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z MTX.</p>	<p>Nie należy przekraczać dawki 800 mg/infuzję.</p> <p>Dawkę należy dostosować w zależności od aktywności enzymów wątrobowych, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz liczby płytek krwi.</p> <p>Po rozcieńczeniu produkt RoActemra® należy podawać chorym we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.</p>
Działania niepożądane	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zapalenie jamy ustnej (ICD-10 K12.1),</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zaburzenia żołądkowe, nudności (ICD-10</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zapalenie płuc (ICD-10 J18.9), grypa (ICD-10 J10), półpasiec (ICD-10 B02),</p>	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10</p>

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Tofacytynib	Tocilizumab
	<p>niestrawność (ICD-10 K30), nudności (ICD-10 R11), utrata łaknienia (ICD-10 R63.0), owrzodzenia jamy ustnej (ICD-10 K12.3), biegunka (ICD-10 K52.9), wysypka (ICD-10 L27.0), rumień (ICD-10 L53.9), świąd (ICD-10 L29), ból głowy (ICD-10 R51), zmęczenie (ICD-10 R53), senność (ICD-10 R40.0), zwiększona aktywność transaminaz (ICD-10 R74), zapalenie płuc (ICD-10 J18.9), śródmiąższowe zapalenie płuc (ICD-10 J84.9), leukopenia (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D59), małopłytkowość (ICD-10 D69.5).</p>	<p>R11), leukopenia, utrata apetytu, zawroty głowy (ICD-10 R42), ból głowy (ICD-10 R51), zaburzenia smaku (ICD-10 R43), szum w uszach (ICD-10 H93.1), kaszel (ICD-10 R05), bóle brzucha (ICD-10 R10.4), biegunka* (ICD-10 K52.9), wzdęcia (ICD-10 R14), wymioty* (ICD-10 R11), skaza krwotoczna*, świąd (ICD-10 L29), bóle stawów (ICD-10 M25.5), proteinuria (ICD-10 R80), gorączka (ICD-10 R50.2)</p>	<p>zakażenie dróg moczowych (ICD-10 N39.0), zapalenie zatok (ICD-10 J01.9), zapalenie oskrzeli (ICD-10 J20.9), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10 K12.1), zapalenie gardła (ICD-10 J02), niedokrwistość (ICD-10 D59), ból głowy (ICD-10 R51), nadciśnienie tętnicze (ICD-10 I10), kaszel (ICD-10 R05), bóle brzucha (ICD-10 R10.4), nudności i wymioty (ICD-10 R11), biegunka (ICD-10 K52.9), nieżyt błony śluzowej żołądka (ICD-10 K29.7), niestrawność (ICD-10 K30), wysypka (ICD-10 L27.0), ból stawów (ICD-10 M25.5), gorączka (ICD-10 R50.2), obrzęk obwodowy (ICD-10 R60), zmęczenie (ICD-10 R53) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi (ICD-10 R74).</p> <p>W ChPL <i>Xeljanz</i>® nie wskazano działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (≥ 1/10).</p>	<p>J06.9), hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0), leukopenia (ICD-10 R72), neutropenia (ICD-10 D70), hipofibrynogenemia (ICD-10 D68.8), zapalenie spojówek (ICD-10 H10), ból brzucha (ICD-10 R10.4), owrzodzenie jamy ustnej (ICD-10 K12.3), zapalenie błony śluzowej żołądka (ICD-10 K29.7), obrzęki obwodowe (ICD-10 R60), reakcje nadwrażliwości (ICD-10 T88.7), zapalenie podskórnej tkanki łącznej (ICD-10 L94), zapalenie płuc (ICD-10 J18.9), opryszczka wargowa (ICD-10 B00.1), półpasiec (ICD-10 B02), zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny (ICD-10 R74), zwiększenie masy ciała (ICD-10 R63.4), ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), kaszel (ICD-10 R05), duszność (ICD-10 R06.0), wysypka (ICD-10 L27.0), świąd (ICD-10 L29), pokrzywka (ICD-10 L50), nadciśnienie tętnicze (ICD-10 I15.9).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy <i>Metotab</i>® finansowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu sarkoidoza i ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL poziom finansowania – ryczałt</p>	<p>Produkt leczniczy <i>Salazopyrin EN</i>® finansowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p>	<p>Produkt leczniczy <i>Xeljanz</i>® finansowany jest ze środków publicznych m. in. w ramach programu lekowego B.33 – <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06,</i></p>	<p>Produkt leczniczy <i>RoActemra</i>® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.33 – <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10</i></p>

Komparator	Metotreksat	Sulfasalazyna	Tofacytynib	Tocilizumab
		Dodatkowo produkt leczniczy Salazopyrin EN® finansowany jest pozarejestacyjnie we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	M 08), poziom finansowania – bezpłatny	M 05, M 06, M 08), poziom finansowania – bezpłatny

*działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Metotab®, ChPL RoActemra®, ChPL Xeljanz®, ChPL Salazopyrin EN® oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. [Obwieszczenie MZ]

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W ramach analizy klinicznej dla baricytynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

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

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

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

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

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

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

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 również 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.

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *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 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

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

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa BAR oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

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

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p>Komentarz (1): w przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na RZS o nasileniu łagodnym, populacja azjatycka ¹⁸ .
Interwencja	<p>Baricytynib stosowany doustnie w dawce 4 mg raz na dobę.</p> <p>Komentarz (1): w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Olumiant®</i> [ChPL Olumiant®] dopuszcza się możliwość stosowania dawki 2 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana chorym w wieku 75 lat i starszym, może być też odpowiednia dla chorych z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • <u>w I linii leczenia w Programie lekowym:</u> leki z grupy csDMARDs; • <u>w II linii leczenia w Programie lekowym:</u> tocilizumab (TCZ) i tofacytynib (TOF). <p>Dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego poszczególnych leków.</p>	Niezgodne z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (m.in. w skalach: ACR/EULAR²⁰, DAS28, SDAI); • ocena progresji radiologicznej; • ocena natężenia bólu; • ocena porannej sztywności stawów; 	Niezgodne z założonymi

¹⁸ uznano, że nie jest to populacja wystarczająco reprezentatywna względem chorych leczonych w Polsce

¹⁹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

²⁰ Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. *American College of Rheumatology*) / Europejska Liga Antyreumatyczną (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*)

	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²¹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
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.

²¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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 [AOTMiT 2016], 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 rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *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 danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²² (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (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 dla BAR stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

²² 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

- *I4C-MC-JADA* – badanie randomizowane fazy IIb z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX;
- *RA-BUILD* – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego;
- *RA-BEAM* – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX;
- *RA-BEACON* – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa.

Na podstawie powyższych badań prawdopodobnie możliwe będzie przedstawienie porównania oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji badanej z leczeniem konwencjonalnym. Prawdopodobnie nie istnieją opublikowane badania zawierające wyniki porównań bezpośrednich dla BAR z tofacytynibem i tocilizumabem.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby, finansowanego w *Wykazie Leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.

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

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 – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Wnioskodawcę. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

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

Dla porównania ocenianej technologii wnioskowanej oraz komparatora, dla którego nie zostaną wykazane różnice istotne statystycznie oraz klinicznie, przeprowadzona będzie analiza minimalizacji kosztów, w której zostanie wykorzystany wykonany od podstaw model (model wykonany *de novo*) przedstawiający zestawienie kosztów różniących dla ocenianej interwencji oraz komparatora.

Wyniki opłacalności w oparciu o modele 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. W przypadku analizy kosztów-użyteczności będzie to cena gwarantującą opłacalność kosztową, a dla analizy minimalizacji kosztów cena progowa, która oznacza taką cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej będzie równa zero.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Olumiant® (baricytynib) w leczeniu w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany 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). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Olumiant® jest refundowany z budżetu płatnika publicznego zgodnie z aktualnymi zapisami wskazanego programu lekowego B33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* u chorych z dużą aktywnością choroby. Do terapii baricytynibem, zgodnie z zapisami programu lekowego kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek będzie stosowany w analizowanym wskazaniu, zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym. Scenariusz nowy na skutek rozszerzenia kryteriów włączenia chorych do programu lekowego B33., będzie więc dodatkowo uwzględniał możliwość leczenia baricytynibem chorych z umiarkowaną aktywnością RZS oraz chorych na II i kolejnych liniach leczenia.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną częściowo oparte na wynikach przeprowadzonej analizy ekonomicznej oraz na oszacowaniach *de novo* dla opcji terapeutycznych nierozpatrywanych w analizie ekonomicznej.

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

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 11.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem 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 3.7.1 i 4.2

10. Spis tabel

Tabela 1. Interpretacja wyniku wg skal oceny aktywności RZS	14
Tabela 2. Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów.....	18
Tabela 3. Skale do oceny aktywności RZS.....	26
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na RZS w podziale na główne fazy terapeutyczne	43
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant®	66
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	70
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	76
Tabela 8. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych	88
Tabela 9 Charakterystyka komparatorów – leki z grupy csDMARDs, tofacytytib, tocilizumab	97
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	106
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	112

11. Spis rysunków

Rysunek 1 Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na RZS (w oparciu o najnowsze zalecenia *EULAR* z 2019 roku)39

.....95

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Albrecht 2017	Albrecht K., Zink A., <i>Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies</i> , Arthritis Research & Therapy 2017;19:68
Aletaha 2018	Aletaha D., Smolen J.S., <i>Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review</i> , JAMA 2018 ; 320(13):1360-1372
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AWA Rinvoq	Analiza Weryfikacyjna dla produktu leczniczego Rinvoq®, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/AWA/102_AWA_OT.4331.20.2020_Rinvoq_BIP.pdf (data dostępu 12.12.2020 r.)
Bączyk 2017	Bączyk G., Kozłowska K., Samborski W., <i>Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – przegląd piśmiennictwa</i> , Forum Reumatol. 2017; 3(4):222–229
Bartels 2009	Bartels C., Bell C., Rosenthal A i in., <i>Decline in Rheumatoid Vasculitis Prevalence among US Veterans: A retrospective cross-sectional study</i> , Arthritis Rheum. 2009, 60 (9): 2553-2557
Batko 2017	Batko B., Stajszyk M., Świerkot J. i in., <i>Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study</i> , Archives of Medical Science 2017
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
Castaneda 2016	Castaneda S., Blanco R., Gonzalez-Gay A., <i>Adult-onset Still's disease: Advances in the Treatment</i> , Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2016, 30 (2), 222-238
ChPL Metotab®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotab® http://leki.urpl.gov.pl/files/48_Metotab_10_mg_tabl_10mg_21220.pdf (data dostępu: 04.12.2020 r.)
ChPL Olumiant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 04.12.2020 r.)
ChPL RoActemra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 04.12.2020 r.)
ChPL Salazopyrin EN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojeit_500mg.pdf (data dostępu: 22.01.2021 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx_137186_pl.pdf (data dostępu: 04.12.2020 r.)
Conaghan 2010	Conaghan P.G., Hensor E.M.A., Keenan A.-M. i in., <i>Persistently moderate DAS-28 is not benign: loss of function occurs in early RA despite step-up DMARD therapy</i> , Rheumatology 2010, 49:1894-1899
Cross 2014	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
Cutolo 2014	Cutolo M., Kitas G.D., van Riel P., <i>Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint</i> , Seminars in Arthritis and Rheumatism 2014, 43: 479-488

Referencja	Opis bibliograficzny
Demoruelle 2012	Demoruelle M.K., Deane K.D., <i>Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis and Prevention of Rheumatoid Arthritis</i> ; Curr Rheumatol Rep. 2012; 14(5):472-480
EMA 2017	European Medicines Agency, Human medicines highlights 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf (data dostępu: 16.12.2020 r.)
EULAR 2016	Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.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; 76:960-977
EULAR 2019	Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. i in., <i>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update</i> , Ann Rheum Dis 2020; 79:685-699
Filipowicz-Sosnowska 2002	Filipowicz-Sosnowska A. <i>Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) – współczesne leczenie</i> . Przewodnik Lekarza 2002, 32-41
Filipowicz-Sosnowska 2008	Filipowicz-Sosnowska A., Rupiński R., <i>Reumatoidalne zapalenie stawów o początku w wieku późnym</i> , Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2008; 118(Suppl)
Genovese 2020	Genovese M.C., Smolen J.S., Takeuchi T. i in., <i>Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis</i> , The Lancet Rheumatology 2020, 2: e347-57
Głuszko 2012	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., <i>Reumatoidalne zapalenie stawów</i> , Reumatologia 2012; 50 (2): 83-90
Gulacsi 2015	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
Gwinnutt 2017	Gwinnutt J.M., Symmons D.P.M., MacGibber 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
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 07.12.2020)
Jura-Półtorak 2011	Jura-Półtorak A., Olczyk K., <i>Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów</i> , Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431-438
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 04.12.2020 r.)
Kokot 2006	Kokot F. (red), <i>Choroby wewnętrzne. Reumatoidalne zapalenie stawów</i> . Podręcznik akademicki. Tom 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006, 612-625
Kuroda 2013	Kuroda T., Wada Y., Nakano M., <i>Diagnosis and Treatment of AA Amyloidosis with Rheumatoid Arthritis: State of the Art</i> , rozdział 9, IntechOpen, 2013
Kvien 1997	Kvien T., Glennas A., Knudsen O. i in., <i>The Prevalence and Severity of Rheumatoid Arthritis in Oslo: Results from a County Register and a Population Survey</i> , Scan J Rheumatol 1997, 26: 412-418
Lundkvist 2008	Lundkvist J., Kastang F., Kobelt G., <i>The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs</i> , Eur J Health Econ 2008; 8(Suppl 2):S49-S60
Madsen 2016	Madsen S.G., Danneskiold-Samsøe B., Stockmarr A., Barteks E.M., <i>Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review</i> , Scandinavian Journal of Rheumatology 2016, 45 (4): 255-261
Majewski 2018	Majewski G., Marcol-Majewska A., Kotyla P., <i>Badanie obrazowe we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów</i> , Varia Medica 2018 ; 2(2) :173-179

Referencja	Opis bibliograficzny
Medycyna Praktyczna 2017	Medycyna Praktyczna, <i>Większość chorych na RZS nie pracuje</i> , https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/aktualnosci/159346,wiekszosc-chorych-na-rzs-nie-pracuje (data dostępu: 15.12.2020 r.)
Moćko 2013	Moćko J., Zurzycka P., <i>Jakość życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów – doniesienie wstępne</i> , <i>Pielęgniarstwo XXI wieku</i> 2013, 1 (42): 15-19
NICE 2018	NICE guideline NG100, <i>Rheumatoid arthritis in adults: management</i> , 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ng100 (data dostępu: 04.12.2020)
Obarska 2019	Obarska I., Stajszczyk M., Raport. Optymalizacja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Personalizacja kluczem do poprawy efektywności terapii, HealthCare System Navigator, Warszawa 2019
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
Olsen 2019	Olsen I.C., Lie E., Vasilescu R. I in., <i>Assessments of the unmet need in the management of patients with rheumatoid arthritis: analyses from the NOR-DMARD registry</i> , <i>Rheumatology</i> 2019; 58:481-491
Protokoły 2020	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od początku 2011 r.) https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoły-z-posiedzen,9.html (data dostępu 07.12.2020)
Raciborski 2013	Raciborski F., Władysiek M., Bebrysz M., Samoliński B., <i>Utrata produktywności w następstwie chorób reumatycznych – absencja i prezenteizm</i> , <i>Reumatologia</i> 2013; 51(5):355-362
Raport IR 2014	Kwiatkowska B., Raciborski F., Maślińska M i in., <i>Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych – ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian</i> , Instytut Reumatologii, Warszawa 2014
Richez 2017	Richez C., Truchetet M.-E., Kostine M. i in., <i>Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis</i> , <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2017; 18(13):1399-1407
Rosławski 1991	Rosławski A., <i>Choroby Reumatyczne w codziennej praktyce lekarskiej</i> , Agencja Wydawniczo Poligraficzna Rubikon 1991, 25-43
Rozporządzenie MZ	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
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> , <i>Problemy Pielęgniarstwa</i> 2013, 21 (2): 214-220
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> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2016, 1-7
Smolen 2020	Smolen J.S., Xie L., Jia B. i in., <i>Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study</i> , <i>Rheumatology</i> 2020; 00:1-11
Stajszczyk 2020	Stajszczyk M., Władysiek M., Rutkowski J., <i>Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce, Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego</i> , CEESTAHC/Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, 2020

Referencja	Opis bibliograficzny
Strand 2015	Strand V., Wright G.C., Bergman M.J. i in., <i>Patient Expectations and Perceptions of Goal-setting Strategies for Disease Management in Rheumatoid Arthritis</i> , J Rheumatol 2015, 42: 2046-2054
Sudoł-Szopińska 2016	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>
Szczeklik 2012	Filipowicz-Sosnowska A., <i>Choroby układowe tkanki łącznej</i> , w Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1788-1801
Szczeklik 2020	Filipowicz-Sosnowska A., <i>Choroby układowe tkanki łącznej</i> , Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 2030-2045
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
Taylor 2019	Taylor P.C., Law S.T., <i>When the first visit to the rheumatologist is established rheumatoid arthritis</i> , Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2019; 33(5):101479
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
Ustawa 2011	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
Van Steenberg 2015	Van Steenberg H.W., Tsonaka R., Huizinga T.W.J. i in., <i>Fatigue in rheumatoid arthritis: a persistent problem: a large longitudinal study</i> , RMD Open. 2015;1(1): e000041
Zheltoukhova 2011	Zheltoukhova K., Bevan S., Reich A., <i>Zdolni do pracy? Choroby układu mięśniowo-szkieletowego a rynek pracy w Polsce</i> , Fit for Work Europe 2011
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR 2015	American College of Rheumatology, <i>2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis Care & Research 2016, 68 (1): 1-26
ACR 2011	American College of Rheumatology, <i>Defining remission in Rheumatoid Arthritis</i> , https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Remission%20Slides-Web.pdf (data dostępu: 18.01.2021 r.)
BSR/BHPR 2013	British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology, <i>The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology, 53: 1344-1346, 2014
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - BARICITINIB (OLUMIANT — ELI LILLY CANADA INC.)</i> , https://www.cadth.ca/baricitinib-0 (data dostępu: 01.12.2020)
CRA 2012	Canadian Rheumatology Association, <i>Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs</i> , J Rheumatol, 39: 1559-1582, 2012
EULAR 2019	The European League against Rheumatism Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. i in., <i>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update</i> , Ann Rheum Dis 2020; 79:685–699

Referencja	Opis bibliograficzny
GSR 2014	German Society of Rheumatology, <i>German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> , Rheumatol Int, 34: 1-9, 2014
HAS 2017	Haute Autorité de Santé, <i>BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - OLUMIANT (baricitinib), anti-JAK 1 and 2</i> , https://www.has-sante.fr/jcms/c_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2 (data dostępu: 01.12.2020)
ISR 2019	Parisi S., Bortoluzzi A., Sebastiani G.D., i in., <i>The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for rheumatoid arthritis</i> , Reumatismo, 71 (S1): 22-49, 2019
NICE 2010	The National Institute for Health and Care Excellence, <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, 2010
NICE 2011	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> , Technology appraisal guidance ta225, 2011
NICE 2012	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis</i> , Technology appraisal guidance ta247, 2012
NICE 2015	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Rheumatoid arthritis in adults: management</i> ; Clinical guideline cg79, Published: 25 February 2009 (last update: December 2015)
NICE 2016a	The National Institute for Health and Care Excellence, <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, 2016
NICE 2016b	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor</i> , Technology appraisal guidance ta415, 2016
NICE 2017	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis</i> , Technology appraisal guidance [TA466], https://www.nice.org.uk/guidance/ta466 (data dostępu: 01.12.2020)
NICE 2020	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Drug treatment for rheumatoid arthritis</i> , NICE Pathway 2020
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/baricitinib-psd-july-2017.pdf (data dostępu: 01.12.2020 r.)
PBAC 2017a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>PBAC Meeting 2017 – BARICITINIB</i> , https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/baricitinib-psd-november-2017 (data dostępu: 01.12.2020 r.)
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/baricitinib-psd-march-2018.pdf (data dostępu: 01.12.2020 r.)
PTR 2017	Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, <i>Uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologiczne z dnia 8 lutego 2017 r.</i> , http://reumatologia.ptr.net.pl/?uchwala-zarzadu-glownego-polskiego-towarzystwareumatologiczne-z-dnia-8-lutego-2017-r,238 (data dostępu: 18.01.2021 r.)
RP Calcort 2019	AOTMiT RP Calcort 2019, <i>Rekomendacja nr 97/2019 z dnia 6 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
RP Cimzia 2012	AOTMiT RP Cimzia 2012, <i>Rekomendacja nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200 mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”</i>
RP Humira 2018	AOTMiT RP Humira 2018, <i>Rekomendacja nr 23/2018 z dnia 22 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki); Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”</i>
RP Olumiant 2018	AOTMiT RP Olumiant 2018, <i>Rekomendacja nr 52/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”</i>
RP Plaquenil 2013	AOTMiT RP Plaquenil 2013, <i>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</i>
RP Plaquenil Quensyl 2018	AOTMiT RP Plaquenil Quensyl 2018, <i>Rekomendacja nr 33/2018 z dnia 11 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, Quensyl (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniach: toczień rumieniowaty układowy, toczień rumieniowaty krążkowy, podostry toczień rumieniowaty skóry, nieodróżniona choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń</i>
RP RoActemra 2012	AOTMiT RP RoActemra 2012, <i>Rekomendacja nr 101/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, EAN 5909990678259w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”</i>
RP RoActemra 2014	AOTMiT RP RoActemra 2014, <i>Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. 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 (ICD-10: M 05, M 06)”</i>
RP RoActemra 2017	AOTMiT RP RoActemra 2017, <i>Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017r. 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 (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”</i>
RP RoActemra 2019	AOTMiT RP RoActemra 2019, <i>Rekomendacja nr 85/2019 z dnia 14 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	<i>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)”</i>
RP Simponi 2013	AOTMiT RP Simponi 2013, <i>Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. 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</i>
RP Tauredon 2013	AOTMiT RP Tauredon 2013, <i>Rekomendacja nr 86/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu), ampułki 20 mg/ml, we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów</i>
SFR 2019	Société Française de Rhumatologie, <i>Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis</i> , Joint Bone Spine 86, 135–150, 2019
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium, SMC No 1265/17, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/baricitinib-olumiant-fullsubmission-126517/ (data dost�pu: 01.12.2020)
SSR 2019	Spanish Society of Rheumatology GUIPCAR working group, <i>Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis</i> , 2019