



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leki: adalimumab, infliksymab, golimumab,
certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab
dostępne w ramach
programu lekowego dotyczącego m.in.
reumatoidalnego zapalenia stawów**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie
oceny zasadność finansowania ze środków publicznych
leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-OT-434-10/2015

Warszawa, 10 lipiec 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów:

- ACPA** – ang. *anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
- ACR** – ang. *American College of Rheumatology*
- AE** – ang. *adverse event* – zdarzenia niepożądane
- AOTM / AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
- bd** – brak danych
- bDMARD** – ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
- CD** – cena detaliczna
- CHB** – cena hurtowa brutto
- ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego
- CRP** – ang. *C-Reactive Protein* – białko C-reaktywne
- DAS** – ang. *Disease Activity Score*
- DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
- DMARD** – ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – leki modyfikujące przebieg choroby
- EMA** – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków
- EULAR** – ang. *European League Against Rheumatism*
- FDA** – ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
- HAQ** – ang. *Health Assessment Questionnaire*
- HAS** – fr. *Haute Autorité De Santé*
- HCQ** – hydrochlorochina
- LEF** – leflunomid
- ŁZS** – łuszczycowe zapalenie stawów
- MD** – ang. *mean difference* – średnia różnic
- MIZS** – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- MNC** – minocyklina
- MTX** – metotreksat
- MZ** – Ministerstwo Zdrowia
- n/d** – nie dotyczy
- NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia
- NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne
- OB** – odczyn Biernackiego
- PO** – poziom odpłatności
- RCT** – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie z grupą kontrolną
- RD** – ang. *risk difference* – różnica ryzyka
- RF** – ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny
- RK** – Rada Konsultacyjna
- RP** – Rada Przejrzystości
- RR** – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne
- RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów
- SDAI** – ang. *Simplified Disease Activity Index*
- sDMARD** – ang. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* – syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
- SUL** – sulfasalazyna
- TNF** – ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu
- UCZ** – urzędowa cena zbytu
- URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- VAS** – ang. *Visual Analog Scale* – wizualna skala analogowa
- WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
- WLF** – wysokość limitu finansowania

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZZSK – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Opis jednostki chorobowej	7
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	9
2.2.1. Interwencja oceniana	9
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane	10
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne z ocenianą technologią.....	12
3. Opinie ekspertów	13
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	16
4.1. Rekomendacje kliniczne	16
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
5. Finansowanie ze środków publicznych	19
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	19
6. Wskazanie dowodów naukowych	21
6.1. Analiza kliniczna.....	21
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	21
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	22
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo	22
6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
7. Podsumowanie	33
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	33
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	33
8. Piśmiennictwo	36
9. Załączniki	38
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	38
9.2. Schemat selekcji badań	41
9.3. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnych tekstów.....	42
9.4. Porównanie obowiązujących programów lekowych i projektu nowego program lekowego.....	45

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego:

2015-06-30, PLA.4604.109.2015.35.RS

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

x zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

Wnioskowana technologia medyczna:

Leki dostępne w ramach programów lekowych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS): **adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab.**

Poniżej wymieniono aktualnie refundowane dla pacjentów z RZS produkty lecznicze zawierające ww. substancje czynne:

- Cimzia (certolizumabum pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml, 2 amp.-strz., kod EAN: 5909990734894;
- Enbrel (etanerceptum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików, 10 mg/ml, kod EAN: 5909990880881;
- Enbrel (etanerceptum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików, kod EAN: 5909990777938;
- Enbrel (etanerceptum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.), kod EAN: 5909990618255;
- Enbrel (etanerceptum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.), kod EAN: 5909990712755;
- Humira (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (+2 gaziki), kod EAN: 5909990005055;
- Inflectra (infliximabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991078881;
- MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.a 10 ml, kod EAN: 5909990418817;
- MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 50 ml, kod EAN: 5909990418824;
- Remicade (infliximabum), proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g, 1 fiol.a 20 ml, kod EAN: 5909990900114;
- Remsima (infliximabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991086305;
- RoActemra (tocilizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990678259;
- RoActemra (tocilizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, kod EAN: 5909990678266;
- RoActemra (tocilizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml, kod EAN: 5909990678273;
- Simponi (golimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 5909990717187;
- Simponi (golimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990717200.

[obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2015 r.]

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Leczenie pacjentów z RZS w ramach programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)

Podmioty odpowiedzialne dla wnioskowanej technologii:

- 1) Cimzia, UCB Pharma S.A.
- 2) Enbrel, Pfizer Ltd.
- 3) Humira, AbbVie Ltd
- 4) Inflectra, Hospira UK Limited
- 5) MabThera, Roche Registration Ltd.
- 6) Remicade, Janssen Biologics B.V.
- 7) Remsima, Celltrion Healthcare Hungary Kft.
- 8) RoActemra, Roche Registration Ltd.
- 9) Simponi, Janssen Biologics B.V.

[obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2015 r., obwieszczenie URPL 2015]

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.06.2015 r. znak: PLA.4604.109.2015.35.RS, Minister Zdrowia zlecił Radzie Przejrzystości (RP) przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) dla leków dostępnych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS (adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab), z uwzględnieniem całości przekazanego projektu programu lekowego, a w szczególności w następującym zakresie dotyczącym RZS:

- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa,
- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,
- stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,
- zastosowanie w szczególnych przypadkach (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) inhibitora TNF alfa lub tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem.

Ponadto Minister Zdrowia poprosił o ewentualną opinię RP w przypadku, gdy z treści załączonego programu lekowego wynikają inne okoliczności, które w opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zostaną uznane jako odmienne niż określone w odpowiedniej ChPL (tj. „off-label”).

Pismem z dnia 01.07.2015 r. znak: PLA.4604.109.2015.35.RS Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie materiałów analitycznych dla przedmiotowego zagadnienia w zakresie zgodnym z wytycznymi HTA, na podstawie art. 31n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Następnie pismem z dnia 07.07.2015 r. znak PLA.4604.109.2015.36.RS Minister Zdrowia rozszerzył zakres pierwotnego zlecenia prosząc o przygotowanie przedmiotowej opinii RP dla leków dostępnych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS tj. adalimumabu, golimumabu, certolizumabu, etanerceptu, tocilizumabu w zakresie stosowania z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj.: sulfasalazyną lub leflunomidem. Jednocześnie przekazał zmodyfikowany projekt programu lekowego względem pierwotnie przekazanego projektu o zapis dotyczący zastosowania golimumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do zastosowania metotreksatu.

Należy mieć na uwadze, że ocena dotycząca MIZS została zawarta w innym raporcie Agencji nr AOTMiT-BOR-434-7/2015.

2.1. Problem zdrowotny

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (rewizja dziesiąta, wyd. 2008), kody ICD-10 wskazane w zleceniu MZ odpowiadają następującym jednostkom chorobowym:

- M 05 (serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów),
- M 06 (seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów).

2.1.1. Opis jednostki chorobowej

Definicja, epidemiologia i etiologia

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym i nieznannej etiologii. Choroba charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi i objawami układowymi. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (czynnik reumatoidalny RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS. [Szczeklik 2015]

Epidemiologia

Częstość występowania w krajach rozwiniętych wynosi 0,5–1,0% dorosłych. Rocznie diagnozuje się 5–50 przypadków na 100 000 osób. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. [Scott 2010, Szczeklik 2015]

Etiologia i patogeneza

Przyczyny choroby nie są znane. Zapoczątkowanie i podtrzymanie choroby jest prawdopodobnie związane z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+ (komórki pamięci) na antygen lub antygeny (egzogenne lub własne) u osób genetycznie predysponowanych. [Szczeklik 2015]

Obraz kliniczny

Wyróżnia się objawy charakterystyczne (symetryczny ból i obrzęk stawów rąk i stóp, rzadziej kolanowych lub barkowych, sztywność poranna) oraz objawy ogólne (stan podgorączkowy, ból mięśni, zmęczenie, brak łaknienia, utrata masy ciała). Obserwuje się także zmiany w układzie ruchu. We wczesnym okresie zajęte są stawy nadgarstkowe, stawy rąk i stóp (stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe i śródstopno-paliczkowe). W dalszej kolejności może dojść do zajęcia stawów kolanowych, barkowych, łokciowych i biodrowych. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe) prowadzące z czasem do niepełnosprawności ruchowej o różnym nasileniu w zależności od przebiegu choroby.

Oprócz zmian w obrębie stawów, stan chorego pogarszają zmiany zlokalizowane poza stawami, m.in.:

- guzki reumatoidalne,
- zmiany w obrębie układu krążenia (zapalenie osierdzia, zmiany w mięśniu serca, zmiany zastawkowe, nadciśnienie płucne, miażdżyca, choroba zakrzepowo-zatorowa),
- zmiany w płucach (zapalenie opłucnej, włóknienie, zrosty),
- zmiany w narządzie wzroku (suche złuszczone zapalenie rogówki i spojówek, zapalenie twardówki i nadtwardówki),
- zmiany w nerkach (głównie w wyniku działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii),
- zapalenie naczyń,
- zmiany w układzie nerwowym (zespół cieśni nadgarstka, polineuropatie),
- powiększenie węzłów chłonnych,
- powiększenie śledziony.

U około 70% chorych choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, z postępującą destrukcją stawów. [Szczeklik 2015]

Diagnostyka

W diagnostyce RZS stosuje się kryteria rozpoznania opracowane przez ACR/EULAR.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania RZS wg ACR/EULAR [za Szczeklik 2015].

Kryterium	Punktacja
Zajęcie stawów	
1 duży staw (barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy)	0 pkt
2–10 dużych stawów	1 pkt
1–3 małych stawów (śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II–V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka) (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 pkt
4–10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów a bo bez)	3 pkt
>10 stawów (w tym co najmniej 1 mały staw)	5 pkt
Serologia (konieczny jest wynik ≥ 1 testu)	
RF i ACPA ujemne ((wartości nieprzekraczające górnej granicy normy dla danego testu)	0 pkt
RF lub ACPA obecne w niskim mianie (wartości przekraczające górnej granicy normy ≤ 3 -krotnie)	2 pkt
RF lub ACPA obecne w wysokim mianie (wartości przekraczające górnej granicy normy > 3 -krotnie)	3 pkt
Wskaźniki ostrej fazy (konieczny jest wynik ≥ 1 testu)	
stężenie CRP w normie i OB w normie	0 pkt
stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszone	1 pkt
Czas trwania objawów (w chwili oceny pacjenta, niezależnie od tego, czy jest leczony)	
<6 tygodni	0 pkt
≥ 6 tygodni	1 pkt

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest remisja kliniczna (liczba bolesnych stawów ≤ 1 , liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 , stężenie CRP ≤ 1 mg/dl, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS ≤ 1 albo SDAI $\leq 3,3$) lub mała aktywność choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest mało prawdopodobne.

Leczenie RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną.

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są **leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs)**. Wyróżnia się:

Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (sDMARDs):

- Konwencjonalne (cDMARDs): metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina i sole złota,
- Celowane: tofacytytib.

Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs): abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab.

Ponadto pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz glikokortykosteroidy we wstrzyknięciu dostawowym.

W każdym okresie choroby zalecana jest stosowanie kinezyterapii, fizykoterapii oraz wsparcie psychologiczne. W przypadku silnego bólu pomimo maksymalnego leczenia zachowawczego lub zniszczenia stawu ograniczającego zakres ruchów w stopniu powodującym ciężką niesprawność może być rozważone leczenie chirurgiczne.

Wybór leczenia zależy od aktywności choroby, czasu trwania choroby, wcześniej stosowanego leczenia, czynników rokowniczych, przeciwwskazań, względów bezpieczeństwa oraz dostępności leków. [Szczeklik 2015]

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej podano dane przedstawione przez ekspertów klinicznych, dopuszczonych do dalszych prac przez Prezesa Agencji, którzy odnieśli się do poniższej kwestii.

Tabela 2. Liczebności poszczególnych subpopulacji według ekspertów klinicznych.

Jednostka chorobowa	Subpopulacja	Liczebność	
RZS	stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa	„Moja opinia - trudne do ustalenia w liczbach, ale co najważniejsze program jest tylko modyfikacją zapisów już istniejących i nie spowoduje istotnego zwiększenia docelowej populacji leczonej czy też środków na to wydawanych - nie ma w nim zapisów, które by znacząco rozszerzało populację chorych, a jedynie zezwala na włączanie poszczególnych leków biologicznych głównie na podstawie sytuacji medycznej a nie sztywnej hierarchii leków”.	Okolo 70 %
	stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem		Okolo 30 %
	stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem		Okolo 10 %
	zastosowanie w szczególnych przypadkach (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) inhibitora TNF alfa lub tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem		Okolo 1 %

Źródło: stanowiska ekspertów

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Adalimumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Kod ATC: L04AB04.

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne

indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów. [ChPL Humira]

Infliksymab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), kod ATC: L04AB02.

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β). [ChPL Inflectra/Remicade/Remisma]

Golimumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB06.

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami. [ChPL Simponi]

Certolizumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α), kod ATC: L04AB05.

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α , ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β). [ChPL Cimzia]

Etanercept

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01.

Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. [ChPL Enbrel]

Rytuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. [ChPL MabThera]

Tocilizumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07.

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczym przez sIL-6R i mL-6R. [ChPL RoActemra]

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z ChPL przedstawiono szczegółowe wskazania do stosowania ocenianych interwencji w RZS.

Tabela 3. Szczegółowe informacje dotyczące wskazania reumatoidalne zapalenie stawów.

Interwencja	Wskazania zarejestrowane
adalimumab (Humira)	<p>Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:</p> <ul style="list-style-type: none">leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. <p>Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p> <p>W czasie leczenia produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych.</p> <p>Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych</p> <p><u>Ponadto w ulotce dla pacjenta poinformowano, że Humira może być podawana z niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań).</u></p>

Interwencja	Wskazania zarejestrowane
<p>infliximab (Inflectra, Remicade, Remisma)</p>	<p>Produkt leczniczy Inflectra/Remicade/Remisma w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem. • dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). <p>Leczenie produktem leczniczym Inflectra/Remicade/Remisma wymaga równoczesnego podawania metotreksatu.</p> <p><u>Informacja dodatkowa:</u> Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.</p>
<p>golimumab (Simponi)</p>	<p>Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drug), w tym MTX. • dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. <p>Produkt Simponi należy podawać równocześnie z metotreksatem.</p> <p><u>Informacja dodatkowa:</u> Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.</p>
<p>certolizumab (Cimzia)</p>	<p>Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca.</p> <p>Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p> <p>Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p>
<p>etanercept (Enbrel)</p>	<p>Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.</p> <p>Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.</p> <p>Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.</p> <p><u>Informacja dodatkowa:</u> Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.</p>
<p>rytuksymab (MabThera)</p>	<p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).</p> <p>Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Informacja dodatkowa:</u> Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu produktem MabThera. Dostępne dane wskazują że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych produktem MabThera. Jednak pacjenci u których po leczeniu produktem MabThera stosowane są leki biologiczne i (lub) DMARDs powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji.</p>
<p>tocilizumab (RoActemra)</p>	<p>Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX. • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF). <p>Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Wykazano, że produkt RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.</p>

Źródło: ChPL Cimzia, ChPL Enbrel, ChPL Humira, ChPL Inflectra, ChPL Remicade, ChPL Remisma, ChPL MabThera, ChPL RoActemra, ChPL Simponi

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne z ocenianą technologią

W Agencji przygotowywano w marcu 2015 r. na zlecenie Ministra Zdrowia przegląd systematyczny badań klinicznych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia inhibitorami TNF-alfa (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab pegol) oraz rytuksymabem stosowanymi po nieskuteczności leczenia toclizumabem w reumatoidalnym zapaleniu stawów (Raport nr: AOTMiT-OT-434-2/2015).

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTMiT wystąpiła z prośbą o opinie do 6 ekspertów klinicznych. Wszyscy udzielili odpowiedzi, jednakże dwoje z ekspertów nie zostało dopuszczonych do dalszych prac przez Prezesa Agencji, a dwoje nie odniosło się do argumentów dotyczących finansowania leków w ramach projektu programu lekowego.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych dla przedmiotowego zlecenia MZ.

Ekspert	Opinia eksperta
[REDACTED]	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Tak-wyjaśnienie poniżej”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Nie znajduję argumentów na nie”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Powinien być finansowany według warunków określonych przez zalecenia EULAR z 2013 roku”.</p>
[REDACTED]	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „U części chorych na RZS tzw. klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby są nieskuteczne, a jedyną metodą pozwalającą na osiągnięcie remisji u tych chorych jest zastosowanie leków biologicznych. Im większa liczba leków biologicznych i różny mechanizm ich działania tym szanse osiągnięcia remisji u chorego są większe. Osiągnięcie remisji to powrót chorego do pracy, mniejsze koszty związane z leczeniem powikłań choroby oraz częstości hospitalizacji wynikających z zaostrzeń”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „brak”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Moje doświadczenia wskazują, że wczesne zastosowanie tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby jest nieskuteczne i nie udaje się uzyskać remisji lub niskiej aktywności choroby powinno się u chorego zastosować leczenie biologiczne. Taka strategia powoduje oszczędności finansowe wymierne dla pacjenta i systemu opieki, co potwierdzają doniesienia naukowe z rejestru chorych leczonych lekami biologicznymi w innych krajach. Wśród najbardziej wymiernych korzyści to zmniejszenie częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych u reumatologa i u innych specjalistów, zmniejszenie zapotrzebowania na leki stosowane w powikłaniach zleżonego reumatoidalnego zapalenia stawów takie jak: zapalenie naczyń, amyloidoza, cukrzyca, nadciśnienie, szybciej postępująca miażdżyca, choroby serca, osteoporoza, depresja oraz zmniejszenie konieczności leczenia operacyjnego np. zabiegów korekcyjnych i endoprotezoplastyki stawów. Stosowanie intensywnej terapii pozwala na wydłużenie życia chorych.”</p>

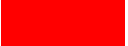

Źródło: stanowiska ekspertów

Eksperci kliniczni opowiadają się za finansowaniem omawianych technologii medycznych.

Ponadto niektórzy eksperci kliniczni zgłosili uwagi do zapisów projektu programu lekowego, które podano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Uwagi ekspertów klinicznych do projektu programu lekowego.

Ekspert	Uwagi do projektu programu
[REDACTED]	<p>„Opinia o programie terapeutycznym leczenia RZS i MIZS</p> <p>Moje uwagi do zapisu programu w kolumnie: <u>Świadczeniobiorcy:</u></p> <p><u>Uwaga:</u> W punkcie 1 podpunkt 2 wskazane byłoby dodać ...zaleceniach EULAR .. z 2013 roku oraz wymienić leki konwencjonalne , o których autorzy EULAR wspominają w punkcie 5 - czyli leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne</p> <p>Uzasadnienie: W przypadku konieczności podawania dwóch leków modyfikujących rozszerzenie o przynajmniej leki antymalaryczne pozwoli włączyć lek z tej grupy, który może być podawany w sytuacjach, gdy mogą istnieć okoliczności nie pozwalające na włączenie zarówno MTX, leflunomidu czy sulfasalazyny (np przy zwężce enzymów wątrobowych), w przeciwnym razie chory byłby a priori od samego początku leczony biologicznie w monoterapii. Jednocześnie leki malaryczne są wymieniane w rekomendacjach EULAR jako konwencjonalne leki modyfikujące.</p> <p>Chciałbym nadmienić, iż w rekomendacjach EULAR z 2013 roku wystarczy niepowodzenie po jednym z leków modyfikujących w przypadku obecności czynników złej prognozy jeśli nie osiągnięto przynajmniej małej aktywności choroby przez okres do sześciu miesięcy, aby włączyć do leczenia leki biologiczne (pkt 8). Stąd i w tej sytuacji program jest niezgodny z zaleceniami EULAR 2013 na niekorzyść chorych.</p> <p>Uwaga: W punkcie 2 podpunkcie 3 - należy dodać do akapitu w nawiasie (w szczególności : gruźlica, WZW typu B lub C - o ile nie zostało wdrożone leczenie przyczynowe).</p> <p>Uzasadnienie: Jest to związane z praktyką kliniczną, iż jeśli jest to uzasadnione klinicznie to wdrażane jest odpowiednie leczenie przeciwwirusowe lub przeciwwirusowe i wtedy można wdrożyć leczenie biologiczne</p> <p><i>Drug Dev Res. 2014 Nov;75 Suppl 1:S42-5. Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients.</i></p>

	<p><i>Ballanti E, Conigliaro P, Chimenti MS, et al. Expert Opin Biol Ther. 2012 Feb;12(2):193-207. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. Viganò M1, Degasperi E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M.</i></p> <p><u>Uwaga:</u> W punkcie 2 podpunkcie 9 - należy wykreślić punkt 9 z kryteriów wykluczenia - toczeń rumieniowaty układowy</p> <p>Uzasadnienie: Po pierwsze niekiedy chorzy mają zespół nakładania lub w przeszłości wystąpił u nich toczeń a następnie zaczęły dominować RZS, są też doniesienia, w których stosowano inhibitory TNF w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego. Ponadto inne leki jak tocilizumab czy rytuksymab mogą przynieść pewne korzyści terapeutyczne u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, które się nakładają na toczeń rumieniowaty układowy.</p> <p>Istnienie tego punktu może mieć uzasadnienie jedynie w przypadku przeciwwskazań do podawania inhibitorów TNF jeśli wystąpił w przeszłości toczeń indukowany przez inhibitor TNF-alfa i można taki punkt wpisać jako punkt 9 zamiast tak jak to jest w obecnej wersji .</p> <p><i>Expert Opin Drug Saf. 2008 Jul;7(4):411-9. Efficacy and safety of TNF-blocker therapy in systemic lupus erythematosus. Aringer M1, Smolen JS.</i></p> <p><i>Expert Opin Drug Saf. 2015 Feb;14(2):243-51. Safety of off-label biologicals in systemic lupus erythematosus. Aringer M1, Smolen JS.</i></p> <p><i>Ann Med. 2013 Jun;45(4):357-63. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody for the treatment of patients with non-RA systemic, inflammatory rheumatic diseases. Alten R1, Maleitzke T.</i></p> <p><u>Uwaga:</u> W punkcie 3 - w podpunkcie 2 - moje zastrzeżenia budzi okres 18 miesięcy, po którym obligatoryjnie należy chorego wyłączyć z leczenia biologicznego i włączyć można po zaostrzeniu.</p> <p>Uzasadnienie: Cytuję w tym przypadku stanowisko ZG PTR z dnia 11.12.2014 roku, z którym się w pełni zgadzam: Proponowany z góry określony czas trwania terapii biologicznej 18 miesięcy nie jest zgodny z rekomendacjami EULAR z 2013 roku. Określają one, iż po uzyskaniu i utrzymaniu się w dłuższym okresie remisji lub w niektórych przypadkach małej aktywności choroby, należy najpierw podjąć działania zmierzające do zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów i dopiero później można podejmować starania o wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami lub zmniejszenie dawki leku biologicznego. Nagłe odstawianie leku biologicznego niezależnie od stanu chorego nie jest zgodne z rekomendacjami EULAR.</p> <p>Uwagi w części dotyczącej RZS w kolumnie: <u>Schemat dawkowania substancji czynnych w programie</u></p> <p><u>Uwaga:</u> W punkcie 1, podpunkt 1 należy wymienić jakie można podawać inhibitory TNF alfa w kolejności alfabetycznej : adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.</p> <p><u>Uwaga:</u> Punkt 1, podpunkt 3 powinien być zgodny z charakterystyką produktu leczniczego tak jako jest to określone w podpunkcie 1 , i stąd należałoby zamienić zdanie -</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazania do stosowania metotreksatu - adalimumab, certolizumab, etanercept, tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną lub leflunomidem w optymalnych dawkach, a w wyjątkowych sytuacjach z monoterapii na zdanie, które jest zgodne ze wszystkimi wskazaniami powyższych leków w ich charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>W przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana można podawać adalimumab, certolizumab, etanercept lub tocilizumab w monoterapii.</p> <p>Uzasadnienie: Dostosowanie programu do charakterystyki produktów leczniczych. Dodatkowo ten zapis jest nielogiczny, jeśli chory wcześniej już brał np sulfasalazynę czy leflunomid i wystąpiły po tych lekach objawy niepożądane lub podawanie ich było nieskuteczne, to ponowne podawanie ich mija się z zasadami leczenia.</p> <p><u>Uwaga:</u> Należy skreślić punkt 4 iż w ramach programu dopuszcza się modyfikację wypadającego terminu podania substancji czynnej leku biologicznego o +/- 3 dni</p> <p>Uzasadnienie: Nie ma to znaczenia praktycznego w przypadku leków podskórnych gdyż chory podaje sobie ten lek w domu, a ponadto istnieją sytuacje , gdy trzeba ze względów medycznych odwiec podanie leku , w tym również dożylnego np w przypadku infekcji czy przejściowych nieprawidłowych wyników i taki zapis może budzić poważne wątpliwości czy jest to dopuszczalne.</p> <p>W kolumnie dotyczącej badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu:</p> <p>Nie widzę konieczności aby w monitorowaniu terapii tocilizumabem ustalać obligatoryjny pomiar kreatyniny w surowicy, ponadto z praktycznego punktu widzenia oznaczanie co 60 dni obligatoryjnie profilu lipidów, poza 90 i 180 dniem uważam za mało wnoszące do bezpieczeństwa chorego."</p>
	<p>„Nie zgłaszam uwag. W przyszłości można rozważyć zamiast przerwy w leczeniu po uzyskaniu remisji kontynuowanie terapii, ale przy zastosowaniu mniejszych dawek leku biologicznego lub wydłużeniu odstępów między poszczególnymi dawkami, co pozwala według dostępnych danych naukowych na utrzymanie remisji przez dłuższy okres czasu co w efekcie daje mniejsze nakłady finansowe na leczenie.”</p>
	<p>„Po zapoznaniu się z treścią przesłanego do opinii programu dla leków dostępnych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia reumatoidalnego stawów (RZS) (adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab) w ramach projektu programu lekowego, przekazuję co następuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedstawiony projekt programu lekowego w znacznym stopniu zbliża się do rekomendacji EULAR 2013 • Do przesłanego do zaopiniowania programu włączony został tocilizumab, co oceniam pozytywnie (ale nie ma w nim certolizumabu), • Pozytywną zmianą jest również wyszczególnienie , kiedy i w jakich sytuacjach można stosować poszczególne leki biologiczne,

	<ul style="list-style-type: none">• Kolejnym pozytywnym jest uwzględnienie sytuacji nieskuteczności poszczególnych leków biologicznych i możliwości zastosowania innych, bez spełnienia kryterium ust 1, pkt 2a. <p>Jednocześnie mimo ogólnej pozytywnej oceny programu nasuwają się następujące pytania:</p> <ul style="list-style-type: none">• Czy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów będą nadal istniały 2 programy lekowe (B33 i B45)? Idealną sytuacją byłby jeden spójny program.• Czy certolizumab pozostaje tylko w programie B45?• Czy o programu może być ponownie włączony pacjent u którego zaprzestano stosowania leku z powodu innych niż wymienione sytuacje (np. zabieg operacyjny, nagły uzasadniony wyjazd itp. – ust. 5 pkt 2).• Jeżeli pacjent rozpoczyna leczenie z aktywnością – wyjściowy DAS28>7,0, po 3 miesiącach od pierwszego podania leku może nie osiągnąć umiarkowanej aktywności choroby, a po 6 miesiącach może nie osiągnąć remisji/niskiej aktywności choroby mimo, że odpowiada na leczenie, a lek jest skuteczny (nie ma zaostrzenia), co wówczas? (kryteria wyłączenia z programu 4.1 i 4.2). <p><u>Podsumowanie:</u> W mojej opinii ocena projektu jest pozytywna, poza drobnymi niejasnościami, które powinny być bardziej klarowne.”</p>
--	---

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące zaleceń leczenia RZS, z wyszczególnieniem wskazań wskazanych w zleceniu MZ, na podstawie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej wydanych przez EULAR (2013) i ACR (2012).

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące ocenianych technologii medycznych.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
EULAR 2013	<p>Monitorowanie objawów choroby powinno być częste (co 1–3 mies.); w przypadku nie osiągnięcia celu leczenia (remisja lub niska aktywność choroby) po 6 miesiącach, terapia powinna być dostosowana.</p> <p>1. faza</p> <p>W pierwszej linii leczenia zalecane jest stosowanie sDMARD (MTX, lub w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji na MTX – LEF lub SUL) w monoterapii lub w skojarzeniu z drugim sDMARD, w połączeniu z niską dawką GSK.</p> <p>2. faza</p> <p>Terapia z użyciem bDMARD, dodanego do sDMARD (MTX, LEF lub SUL), jest zalecana w drugiej lub trzeciej linii leczenia, w zależności od obecności lub braku niekorzystnych czynników prognostycznych. Do zalecanych bDMARD należą: inh bitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab i leki biopodobne), abatacept lub tocilizumab. Wytyczne nie określają, który z wymienionych bDMARD jest preferowany. Rytuksymab także może być stosowany jako pierwszy bDMARD, jednakże tylko w szczególnych przypadkach: niedawny chłoniak w wywiadzie, latentna postać gruźlicy z przeciwwskazaniami do chemoprewencji, życie na obszarze, w którym gruźlica jest chorobą endemiczną, lub choroba demielinizacyjna w wywiadzie.</p> <p>3. faza</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym bDMARD zalecana jest terapia innym bDMARD, dodanym do sDMARD. Jeżeli pierwszym bDMARD był lek z grupy inhibitorów TNF-alfa, możliwe jest zastosowanie innego inhibitora TNF-alfa lub bDMARD o innym mechanizmie działania (abatacept, tocilizumab i rytuksymab). Wytyczne nie określają, który z bDMARD jest preferowany.</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii drugim bDMARD zalecana jest terapia innym bDMARD – kolejnym inhibitorem TNF-alfa, kolejnym bDMARD o innym mechanizmie działania (abatacept, tocilizumab i rytuksymab) lub tofacin bem.</p>
ACR 2012	<p>Inicjacja leczenia DMARD</p> <p>W pierwszej linii leczenia zalecane jest stosowanie sDMARD (MTX, LEF, SUL, HCQ, MNC) w monoterapii, terapii dwójlekowej lub trójlekowej, w zależności od aktywności choroby i obecności czynników prognostycznych.</p> <p>Inicjacja leczenia bDMARD</p> <p>Jeżeli po 3 mies. terapii sDMARD u pacjenta obserwuje się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, rekomendowana jest zamiana na bDMARD lub dodanie bDMARD do terapii sDMARD. Zalecanymi bDMARD są inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, golimumab) oraz abatacept, tocilizumab i rytuksymab. Wytyczne nie określają, który z wymienionych bDMARD jest preferowany.</p> <p>Jeżeli po 3 mies. intensywnej terapii sDMARD u pacjenta obserwuje się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, rekomendowana jest zamiana na bDMARD lub dodanie bDMARD do terapii sDMARD. Zalecanymi bDMARD są inh bitory TNF-alfa.</p> <p>Zmiana bDMARD z powodu braku skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli po 3 mies. terapii inh bitorem TNF-alfa u pacjenta obserwuje się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, rekomendowana jest zmiana leczenia na inny inh bitor TNF-alfa lub bDMARD o innym mechanizmie działania. • Jeżeli po 6 mies. terapii bDMARD o mechanizmie działania innym niż inh bitory TNF-alfa u pacjenta obserwuje się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, rekomendowana jest zmiana leczenia na inny bDMARD o mechanizmie działania innym niż inh bitory TNF-alfa lub inhibitor TNF-alfa. <p>Zmiana bDMARD z powodu działań niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli po terapii inhibitorem TNF-alfa u pacjenta obserwuje się wysoką aktywność choroby spowodowaną ciężkim zdarzeniem niepożądanym, rekomendowana jest zmiana leczenia na bDMARD o innym mechanizmie działania. • Jeżeli po terapii inhibitorem TNF-alfa u pacjenta obserwuje się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby spowodowaną zdarzeniem niepożądanym (nonserious), rekomendowana jest zmiana leczenia na inny inhibitor TNF-alfa lub bDMARD o innym mechanizmie działania. • Jeżeli po terapii bDMARD o mechanizmie działania innym niż inhibitory TNF-alfa u pacjenta obserwuje się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby spowodowaną zdarzeniem niepożądanym (nonserious) lub ciężkim zdarzeniem niepożądanym, rekomendowana jest zmiana leczenia na inny inhibitor TNF-alfa lub bDMARD o innym mechanizmie działania.

sDMARD – syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, bDMARD – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, MTX – metotreksat, LEF – leflunomid, SUL – sulfasalazyna, HCQ – hydrochlorochina, MNC – minocyklina.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 08.07.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence;

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego zagadnienia.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianych technologii medycznych.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji
NICE (Wie ka Brytania) 2012	Tocilizumab w leczeniu RZS	Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja w leczeniu RZS u dorosłych pacjentów, jeśli m.in. choroba odpowiada niewystarczająco na leczenie jednym lub więcej inhibitorami TNF i rytuksymabem .
NICE (Wie ka Brytania) 2011	Golimumab w leczeniu RZS po niepowodzeniu LMPCh	Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia RZS u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiadają satysfakcjonująco na inne DMARDs, w tym inhibitor TNF , jeśli jest używany jak opisany dla terapii innym inh bitorem TNF.
NICE (Wie ka Brytania) 2010	Adalimumab, etanercept, infl ksımab, rytuksymab i abatacept w leczeniu RZS po niepowodzeniu inh bitora TNF	Adalimumab, etanercept, infliksymab, każdy w skojarzeniu z metotreksatem są rekomendowane jako opcja terapeutyczna jedynie u dorosłych pacjentów z ciężkim RZS, którzy mieli niesatysfakcjonującą odpowiedź lub nietolerancję na inne DMARDs, w tym co najmniej jeden inhibitor TNF , i którzy nie mogą otrzymać terapii rytuksymabem, ponieważ mają przeciwwskazania do rytuksymabu oraz kiedy rytuksymab jest wycofany ze względu na działania niepożądane. Monoterapie adalimumabem i etanerceptem są rekomendowane jako opcje terapeutyczne u dorosłych z ciężkim RZS, którzy mieli niesatysfakcjonującą odpowiedź lub nietolerancję na inne LMPCh, w tym przynajmniej jeden inhibitor TNF i którzy nie mogą otrzymać terapii rytuksymabem, ponieważ mają przeciwwskazania do metotreksatu oraz kiedy metotreksat jest wycofany ze względu na działania niepożądane. Leczenie adalimumabem, etanerceptem i infliksımabem powinno być kontynuowane jedynie jeśli występuje satysfakcjonująca odpowiedź (poprawa w DAS28 1,2 punktu lub więcej) w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii. Leczenie powinno być monitorowane z oceną DAS28, przynajmniej co 6 miesięcy i kontynuowane tylko jeśli satysfakcjonująca odpowiedź jest utrzymana.
PTAC (Nowa Zelandia) 2013	Tocilizumab w opornej chorobie Stilla u dorosłych	Tocilizumab jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w chorobie Stilla u dorosłych jako alternatywy do inh bitorów TNF jedynie przy kosztowej neutralności do inh bitorów TNF (etanercept i adalimumab) pod następującymi warunkami: choroba zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Yamuguchi'ego, pacjent próbował i nie odpowiadał przez co najmniej 6 miesięcy na glikokortykosteroidy, NLPZ i metotreksat oraz pacjent ma uporczywe objawy choroby słabo kontrolowanej i aktywnej. Tocilizumab jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w chorobie Stilla u dorosłych po inhibitorach TNF, z niskim priorytetem pod następującymi warunkami: pacjent doświadczył nietolerowanych efektów ubocznych lub miał niewystarczające korzyści przy przynajmniej trzymiesięcznej terapii etanerceptem lub adalimumabem.
PTAC (Nowa Zelandia) 2010	Golimumab (Simponi) w drugiej linii leczenia inh bitorem TNF RZS, ŁŻS oraz ZZSK	Golimumab jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych, z niskim priorytetem, ograniczając jego używanie do pacjentów z ciężkim RZS po niepowodzeniu leczenia adalimumabem .
PTAC (Nowa Zelandia) 2006	Etanercept (Enbrel) i infliksımab (Remicade) w drugiej linii leczenia inh bitorem TNF RZS	Komitet rekomenduje odrzucenie aplikacji wpisania na listę leków refundowanych infliksımabu (Remicade). Komitet zauważył, że infliksımab był podawany w szpitalu i że nie było praktycznie możliwe jego stosowanie w ramach opieki ambulatoryjnej. Zauważył również, że wykorzystanie infliksımabu byłoby w gestii indywidualnego szpitala, PHARMAC nie mógłby ograniczać jego stosowania. Etanercept jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych jako lek drugiej linii po adalimumabie z umiarkowanym priorytetem. Komitet zauważył, że etanercept był już wpisany na listę w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS). Jest lekiem, który może być łatwo podawana w ramach opieki ambulatoryjnej i ma inny sposób działania do adalimumabu.

Adalimumab jest rekomendowany w jednej rekomendacji (NICE 2010) w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii po niepowodzeniu DMARD, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i niemożności otrzymania rytuksymabu.

Etanercept jest rekomendowany w jednej rekomendacji (NICE 2010) w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii po niepowodzeniu DMARD, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i niemożności otrzymania rytuksymabu oraz w jednej rekomendacji (PTAC 2006) po niepowodzeniu leczenia adalimumabem.

Infliksimab jest rekomendowany w jednej rekomendacji (NICE 2010) w skojarzeniu z metotreksatem po niepowodzeniu DMARD, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i niemożności otrzymania rytuksymabu oraz nie był rekomendowany w jednej rekomendacji (PTAC 2006) w II linii leczenia.

Golimumab rekomendowany jest w dwóch rekomendacjach w II linii leczenia po leczeniu DMARD, w tym inhibitorem TNF (NICE 2011) lub adalimumabem (PTAC 2010).

Tocilizumab jest rekomendowany w chorobie Still'a u osób dorosłych w jednej rekomendacji (PTAC 2013) oraz w leczeniu RZS w skojarzeniu z metotreksatem po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF i rytuksymabem.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla rytuksymabu stosowanego po tocilizumacie, dla certolizumabu oraz certolizumabu, etanerceptu i tocilizumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem (w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu).

Należy zauważyć, że żadna z rekomendacji nie wskazuje, aby omawiane wskazania były wskazaniami pozarejestacyjnymi (off-label).

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

W ramach aktualnie dostępnego wykazu leków refundowanych rozpatrywane technologie medyczne są dostępne w ramach kategorii B (programy lekowe) oraz kategorii C (chemioterapia-rytuksymab).

Tabela 8. Finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych interwencji.

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ	CHB	Limit	Refundowane wskazania
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	B.45.
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	3996,00	4195,80	4195,80	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755	3996,00	4195,80	4195,80	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1998,00	2097,90	2097,90	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	799,20	839,16	839,16	B.33.
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	B.35.; B.33.; B.36.
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampułko-strzykawka	5909990717200	3696,84	3881,68	3881,68	B.35.; B.33.; B.36.
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1584,36	1663,58	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.a 20 ml	5909990900114	2113,80	2219,49	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.; B.47.
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	5909990418817	2445,01	2567,26	2567,26	B.33.; B.12.; C.51.
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990418824	6112,52	6418,15	6418,15	B.33.; B.12.; C.51.
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990678259	1471,50	1545,08	1545,08	B.45.
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 20 ml	5909990678266	2943,00	3090,15	3090,15	B.45.

infuzji, 20 mg/ml						
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990678273	588,60	618,03	618,03	B.45.

*B.12. – Leczenie chłoniaków złośliwych, B.32. – Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), **B.33. – Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym**, B.35. – Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), B.36. – Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), **B.45. – Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym**, B.47. – Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, B.55. – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), C.51. – Rytuksymab w ICD-10: C84 (Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T) z rozszerzeniami 0-5, C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych) z rozszerzeniami 0,1,7,9, C88 (Złośliwe choroby immunoproliferacyjne) z rozszerzeniami 0,1,2,3,7,9, C91 (Białaczka limfatyczna) z rozszerzeniami 0-5,7,9

[obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2015 r.]

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniu 02.07.2015 r. w Agencji przeprowadzono przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania adalimumabu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu, etanerceptu, rytuksymabu i toclizumabu poza wskazaniami rejestracyjnymi określonymi w ocenianym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) w części dotyczącej pacjentów z RZS.

Analiza projektu programu lekowego i Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających ww. substancje czynne pozwoliła na zidentyfikowanie głównych wskazań, w których przedmiotowe leki miałyby być stosowane w niniejszym programie lekowym poza rejestracyjnymi wskazaniami:

- stosowanie inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa,
- stosowanie inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii toclizumabem,
- stosowanie inhibitora TNF-alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem
- stosowanie toclizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem,
- stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii toclizumabem,
- stosowanie inhibitorów TNF-alfa lub toclizumabu w zespole Still'a u dorosłych albo w RZS powikłanym kriglobulinemią, amyloidozą lub zapaleniem naczyń,
- stosowanie adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu (dodany w aktualizacji zlecenia MZ), toclizumabu z sulfalazyna lub leflunomidem (w przypadku przeciwwskazań do metotreksatu) (patrz tabela poniżej).

Wyszukiwano niezależnych raportów oceny technologii oraz przeglądów systematycznych w następujących bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Strategię wyszukiwania oparto o słowa kluczowe dotyczące populacji i/lub interwencji i typu publikacji w bazie Medline i Embase oraz interwencji w bazie Cochrane Library (zał. 1 niniejszego raportu). Dodatkowo, w związku z uzyskaniem dużej liczby wyników, w bazie Embase i PubMed zastosowano ograniczenie czasowe od 2010 r.

Dodatkowo sprawdzono referencje odnalezionych badań oraz zapytano ekspertów klinicznych o wskazanie publikacji właściwych dla rozpatrywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania uzyskano 3 705 trafień, po odrzuceniu 469 duplikatów, przeglądano 3 236 doniesień po abstraktach i tytułach. W pełnych tekstach przejrzano 104 publikacje, z których 89 odrzucono ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia.

Selekcję dowodów naukowych prowadzono dwuetapowo przez 3 analityków, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie po pełnych tekstach publikacji. Ewentualne niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu (stopień zgodności 100%). Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM (zał. 2 niniejszego raportu).

Do niniejszej analizy klinicznej włączono badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, czyli przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, w języku polskim i angielskim. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji publikacji.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego [opracowanie własne].

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z RZS (w tym powikłanym kriglobulinemią, amyloidozą lub zapaleniem naczyń), • dorośli chorzy z zespołem Still'a. 	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitor TNF-alfa* po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa* • inhibitor TNF-alfa* po niepowodzeniu terapii toclizumabem, • inhibitor TNF-alfa* po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem • toclizumab po wcześniejszym leczeniu 	Inne interwencje lub uwzględniające inne przejścia pomiędzy lekami niż określone w kryteriach włączenia.

	rytuksymabem, <ul style="list-style-type: none"> rytuksymabu po niepowodzeniu terapii toclizumabem, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab**, toclizumab z sulfalazyna lub leflunomidem (w przypadku przeciwwskazań do metotreksatu). 	
Komparator	nie określono	nie określono
Punkty końcowe	nie określono.	nie określono.
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> niezależne oceny HTA, przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy. 	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne; artykuły pogładowe, redakcyjne, opinie, listy, badania pierwotne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w językach: angielskim, polskim, publ kacje pełnotekstowe. 	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; badania publikowane w formie abstraktu lub posteru.

* obejmowały: adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept. ** aktualizacja zlecenie MZ rozszerzyła projekt programu o niniejszą substancję czynną.

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji przeglądu systematycznego odnaleziono 15 poniższej opisanych dowodów naukowych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla następujących wskazań pozarejestacyjnych:

- 11 przeglądów systematycznych i 2 raporty oceniające technologie dotyczące zastosowania inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa, w tym 7 z nich dotyczyło zastosowania golimumabu po wcześniejszym niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa (Kim 2014, Moots 2012, Schoels 2012, Malotki 2011, Rendas-Baum 2011, Salliot 2011, Boyce 2010, Lloyd 2010, McCluggage 2010, Singh 2010, Stotage 2010, Nam 2010, Suarez 2007);
- 1 przegląd systematyczny zawierający informacje na temat toclizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem (Shoels 2013);
- 2 przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania toclizumabu u dorosłych chorych z zespołem Stilla (Shoels 2013, De Boysson 2013).

Tym samym nie odnaleziono przeglądów systematycznych odnoszących się do: zastosowania inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii toclizumabem, inhibitora TNF-alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem, rytuksymabu po niepowodzeniu terapii toclizumabem, zastosowania adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu, toclizumabu z sulfalazyną lub leflunomidem (w przypadku przeciwwskazań do metotreksatu) w populacji pacjentów z RZS oraz zastosowania inhibitorów TNF-alfa w zespole Stilla u dorosłych, a także zastosowania inhibitorów TNF-alfa lub toclizumabu w RZS powikłanym krioglobulinemią, amyloidozą lub zapaleniem naczyń.

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz uzyskaniem dużej liczby trafień (ponad 14 000 w 3 podstawowych bazach medycznych) odstąpiono od wykonania przeglądu systematycznego opartego na badaniach pierwotnych, co jest głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiono charakterystykę przeglądów systematycznych, wraz z wynikami dotyczącymi przedmiotowych zagadnień.

Tabela 10. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania inhibitora TNF-alfa po TNF-alfa w leczeniu pacjentów z RZS.

Przeгляд systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
<p>Kim 2014 Źródła finansowania: grant Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea</p>	<p>Cel: ocena skuteczności bDMARDs zatwierdzonych do leczenia pacjentów z RZS, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Wyszukiwanie: do 4 kwietnia 2013 r. (Medline, Cochrane library).</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z RZS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorem TNF-alfa i stosowali terapię skojarzoną bDMARD z cDMARD przez 6 miesięcy. Interwencja: TNF-alfa (adalimumab, cetolizumab, etanercept, infliximab, golimumab) i biologiczne nie TNF-alfa (abatacept, rytuksymab, tocilizumab). Komparator: nie określono. Punkty końcowe: ACR 20/50/70 i poprawa zdrowia wg HAQ. Metodyka badań: RCT. Inne: badania w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT, w tym 1 dotyczyło golimumabu (Smolen 2009). Wyniki: Proporcja pacjentów leczonych golimumabem z osiągnięciem ACR20 wyniosła 32,1% (95% CI: 22,3-44,0%), ACR50 wyniosła 15,7% (95% CI: 8,0-29,5%), ACR70 wyniosła 5,1% (95% CI: 1,7-14,0). W grupie placebo wartości dla ACR20, ACR50 i ACR70 wyniosły odpowiednio: 15,5% (95% CI: 12,8; 18,5), 4,2% (95% CI: 2,8; 5,9), 1,3 (95% CI: 0,5; 2,4). Zmiana poprawy zdrowia po leczeniu golimumabem wyniosła -0,218 (95% CI: -0,325; -0,112) w porównaniu z wartościami początkowymi. Natomiast w grupie placebo w porównaniu z wartościami początkowymi zmiana dla tego punktu końcowego wyniosła -0,078 (95% CI: -0,115; -0,042). W porównaniu golimumabu do placebo zaobserwowano zmianę poprawy zdrowia wynoszącą -0,140 (95% CI: -0,255; -0,026). Wnioski: Przelączenie na biologiczne nie TNF-alfa było skuteczniejsze niż zastosowanie TNF-alfa w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia TNF-alfa.</p>
<p>Moorts 2012 Źródła finansowania: F. Hoffman-La Roche</p>	<p>Cel: ocena skuteczności klinicznej i praktycznej terapii biologicznych w populacji pacjentów z RZS, którzy nie osiągnęli właściwej odpowiedzi na co najmniej 1 wcześniejszą terapię inhibitorem TNF-alfa. Synteza wyników: jakościowa. Wyszukiwanie: od maja 2009 r. do stycznia 2011 r. (Medline, Embase, Cochrane Library, bazy abstraktów).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS, którzy nie osiągnęli właściwej odpowiedzi na ≥ 1 inhibitor TNF-alfa i których przelącza się na inną terapię biologiczną. Interwencja: abatacept, adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab. Komparator: nie określono. Punkty końcowe: ACR20 (lub ACR50/70), odpowiedź wg EULAR, HAQ, DAS lub ocena radiograficzna. Metodyka badań: badania kliniczne i obserwacyjne. Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 4 badania pełnotekstowe i 41 abstraktów, w tym 6 badań dotyczyło TNF-alfa. Wyniki: W badaniu Fleischmann 2010 obserwowano, że 51% z 197 ocenionych pacjentów, którzy mieli wcześniejszą niewłaściwą odpowiedź na etanercept albo adalimumab osiągnęło odpowiedź wg EULAR w 26 tygodniu po leczeniu infliksymabem. W tym badaniu raportowano także poprawę w ocenie innych aktywności choroby. W 2 badaniach Feuchtenberger 2009 i Burmester 2010 leczenie adalimumabem po niewłaściwej odpowiedzi na infliksymab lub etanercept wykazało skuteczność pod względem ACR20/50 i odpowiedzi DAS 28. W badaniu Feuchtenberger 2009 pacjenci, którzy otrzymywali 3 wcześniejsze biologiczne terapie nie odpowiadali tak dobrze na adalimumab niż ci, którzy otrzymali 1 lub 2 leki biologiczne. W badaniu (małym kohortowym) pacjenci, którzy rozwinęli przeciwciała na wcześniej zastosowany inhibitor TNF-alfa osiągnęli kliniczną odpowiedź na etanercept, która była lepsza niż u tych, którzy nie wykształcili przeciwciał i równoważna do tych, którzy ją osiągnęli inhibitorami TNF-alfa w I linii. W rejestrze Chatzidionysiu 2010 lepszą klinicznie odpowiedź osiągnęto, gdy przelączano adalimumab lub infliksymab na etanercept niż na alternatywne monoklonalne inhibitory TNF. Z kolei inne badanie Lequerre 2009 wykazało, że kliniczna odpowiedź na drugi inhibitor TNF nie wynikała z poprzednio zastosowanego inhibitora TNF. Wnioski: Pacjenci z niewłaściwą odpowiedzią na 1 lub więcej TNF-alfa odnoszą istotną klinicznie korzyść z sekwencyjnej terapii z zastosowaniem inhibitora TNF-alfa lub rytuksymabu lub abataceptu. Potrzebne są prospektywne RCT, które pomogą lekarzom w podjęciu najlepszej decyzji o kolejnych terapiach u przedmiotowych pacjentów.</p>
<p>Schoels 2012 Źródła finansowania: grant z Schering-Plough</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitora TNF-alfa. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Wyszukiwanie: od daty publikacji do</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z RZS z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem TNF-alfa. Interwencja: nowe leki biologiczne. Komparator: placebo (cDMARDs). Punkty końcowe: odpowiedź ACR20, EULAR, remisja, zdarzenia niepożądane.</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT, w tym 1 dotyczące golimumabu (Smolen 2009). Wyniki: Średni skumulowany OR dla odpowiedzi ACR względem placebo wyniosło 4,90 (ACR20), 7,20 (ACR50) i 7,43 (ACR70). W pośrednim porównaniu leków biologicznych nie wykazano różnic znamienych statystycznie w wynikach ACR50 i ACR70 (II rzędowe punkty końcowe we wszystkich badaniach). Wskaźnik odpowiedzi ACR20 raportowany dla golimumabu był niższy niż dla innych bDMARDs (badanie miało moc statystyczną w 14 tygodniu i nie miało w 6 miesiącu). Porównanie podgrup pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali tylko 1 TNF-alfa (w tym 68 pacjentów otrzymujących golimumab) wykazało że odpowiedź ACR20, 50 i 70 nie różni się</p>

	<p>marca 2011 r. (Medline, Cochrane).</p>	<p>Metodyka badań: RCT. Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>znamiennie statystycznie po wielu wcześniejszych terapiach. Golimumab wykazał istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych niż inne bDMARDs (zakres RD: 0,13-0,18). Wnioski: U pacjentów opornych na 1 lub więcej inhibitorów TNF-alfa, nowe leki biologiczne dostarczają istotnej poprawy z akceptowalnym bezpieczeństwem. Z powodu braku badań head-to-head przeprowadzona metaanaliza pośrednia umożliwiła porównanie skuteczności i bezpieczeństwa każdego leku biologicznego z każdym i wykazała, że mają one podobne efekty.</p>
<p>Malotki 2011 <u>Źródła finansowania:</u> program HTA National Institute for Health Research</p>	<p>Cel: ocena klinicznej skuteczności i kosztowej efektywności adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, rituksymabu i abataceptu u pacjentów stosujących cDMARDs i nieodpowiadających na zastosowanie pierwszego TNF-alfa. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Wyszukiwanie: do lipca 2009 r. (Cochrane Library, Medline, Embase).</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z RZS, którzy mają niewłaściwą odpowiedź na pierwszy TNF-alfa. Interwencja: adalimumab, etanercept, infliksymab, rituksymab, abatacept. Komparator: nie określono. Punkty końcowe: kliniczne wyniki związane ze skutecznością, bezpieczeństwem lub tolerancją. Metodyka badań: badania pierwotne (z wyjątkiem raportów przypadków) lub przeglądy systematyczne. Inne: długość trwania badania ≥ 12 tygodni, dla nRCT ≥ 20 pacjentów w jednym ramieniu).</p>	<p>Włączone badania: ogółem 35 badań, w tym dotyczyły adalimumabu (5 jednoramiennych: Bennett 2005, Wick 2005, Niklas 2006, Bombardieri 2007, van der Bijl 2008), etanerceptu (7 jednoramiennych: Haroui 2004, Buch 2005, Cohen 2005, Buch 2007, Iannone 2007, Laas 2008, Bingham 2009), infliksymabu (3 jednoramiennie: Ang 2003, Hansen 2004, Yazici 2004), inhibitorów TNF-alfa (1 nRCT: Hyrich 2009, 7 jednoramiennych: Gomez-Reino 2006, Solau-Gervais 2006, Hjarlem 2007, Duftner 2008, Karlsson 2008, Blom 2009, Finckh 2009). Wyniki: Adalimumab: Proporcja pacjentów leczonych adalimumabem z osiągnięciem ACR20 wahała się w przedziale 46,3–60,1% po 3 miesiącach oraz wyniosła 70,4% (95% CI: 49,8; 86,2) po 6 miesiącach i 75,0% (95% CI: 53,5; 90,2) po 12 miesiącach. ACR50 osiągnęło 62,8–33,0% pacjentów po 3 miesiącach oraz 50,0% (95% CI: 29,1; 70,9) po 12 miesiącach. ACR70 osiągnęło 12,2–13,0% pacjentów po 3, 6 i 12 miesiącach wynosiła odpowiednio: 4,50 (3,88; 5,12), 4,20 (3,80; 4,60) oraz 3,20 (2,95; 3,45). W czterech badaniach wykazano istotną statystycznie średnią zmianę wartości DAS28 w stosunku do wartości początkowych – średnia zmiana mieściła się w zakresie od -1,50 do -1,90 po 3 miesiącach i od -1,30 do -1,70 po 6 miesiącach. Proporcja pacjentów z umiarkowaną lub dobrą odpowiedzią na leczenie wg EULAR wahała się w przedziale 76,0–78,0% po 3 miesiącach oraz wyniosła 65,4% (95% CI: 44,3; 82,8) po 6 miesiącach i 70,8% (95% CI: 48,9; 87,4) po 12 miesiącach. Proporcja pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie wg EULAR wahała się w przedziale 17,1–23,0% po 3 miesiącach oraz wyniosła 19,2% (95% CI: 6,6; 39,4) po 6 miesiącach. Wykazano istotną statystycznie średnią poprawę w funkcjonowaniu fizycznym, ocenianym w skali HAQ, w stosunku do wartości początkowych – średnia zmiana mieściła się w zakresie od -0,21 do -0,48 po 3 miesiącach oraz wyniosła -0,31 (95% CI -0,54; -0,08) po 6 miesiącach. Ciężkie zdarzenia niepożądane, raportowane w jednym badaniu, doświadczyło 18% pacjentów. 13% pacjentów utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Częstość ciężkich infekcji wynosiła 10,0/100 pacjento-lat, natomiast częstość gruźlicy wyniosła 0,4/100 pacjento-lat. W jednym badaniu zaraportowano, że żaden z pacjentów nie doświadczył ciężkiej reakcji anafilaktycznej związanej z infuzją w przebiegu 3 miesięcy. Częstość występowania alergicznych zdarzeń niepożądanych wyniosła 6,5/100 pacjento-lat. Etanercept: Proporcja pacjentów leczonych etanerceptem z osiągnięciem ACR20, ACR50 i ACR70 po 3 miesiącach wahała się odpowiednio w przedziałach: 37,5–72,0%, 18,4–64,0% oraz 4,2–20,0%. W czterech badaniach wykazano istotną statystycznie średnią zmianę wartości DAS28 po 3 miesiącach w stosunku do wartości początkowych – średnia zmiana mieściła się w zakresie od -1,47 do -1,80. Średnia zmiana wartości DAS44 po 6 miesiącach, raportowana w jednym badaniu, nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z wartością początkową. Średnia zmiana wartości DAS44, raportowana w jednym badaniu, nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z wartością początkową po 3 i 6 miesiącach. Po 3 miesiącach proporcja pacjentów z umiarkowaną lub dobrą odpowiedzią na leczenie wg EULAR wahała się w przedziale 58,2–61,1%, natomiast proporcja pacjentów z dobrą odpowiedzią wahała się w przedziale 12,5–45,8%. Po 3 miesiącach średnia zmiana w funkcjonowaniu fizycznym, ocenianym w skali HAQ, mieściła się w</p>

			<p>zakresie od -0,45 do 0,15 w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast po 6 miesiącach nie zaobserwowano zmiany w stosunku do wartości wyjściowych. Po 3 miesiącach odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w funkcjonowaniu fizycznym mierzonym w skali HAQ, zdefiniowaną jako zmiana o $\geq 0,22$ pkt, wyniósł 52,0% (95% CI: 31,3; 72,2). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej dwukrotną wartość MCID ($\geq 0,44$ pkt) wyniósł 40,0% (21,1; 61,3).</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane, raportowane w dwóch badaniach, doświadczyło 0–5% pacjentów. Ciężkie infekcje, raportowane w jednym badaniu, doświadczył 1% pacjentów, natomiast infekcje ogółem raportowano u 4,1–8,3% pacjentów.</p> <p><u>Infliksymab:</u> W jednym badaniu zaraportowano istotną statystycznie średnią zmianę wartości DAS28 po 12 miesiącach, w stosunku do wartości początkowych, nie podano jednak dokładnej wartości. W jednym badaniu zaraportowano istotną statystycznie średnią zmianę wartości HAQ po 12 miesiącach, w stosunku do wartości początkowych, nie podano jednak dokładnej wartości. Infekcje ogółem raportowano u 15,0% pacjentów (95% CI: 3,2; 97,9).</p> <p><u>Inhibitory TNF-alfa:</u> Proporcja pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa z osiągnięciem ACR20, ACR50 i ACR70, raportowana w jednym badaniu, wynosiła odpowiednio 49,0% (95% CI: 43,5; 54,4), 25,8 % (95% CI: 21,2; 30,8) i 7,1 (95% CI: 4,6; 10,4). Średni zmiana wartości DAS28 po 3 miesiącach w stosunku do wartości początkowych mieściła się w zakresie od -1,00 do -0,86 oraz w zakresie od -0,92 do -0,88 po 6 miesiącach. Niska aktywność choroby, zdefiniowana jako DAS82 < 3,2, raportowana była u 14,2–29,1% pacjentów. Remisja, zdefiniowana jako DAS < 2,6, raportowana w jednym badaniu, osiągnięta była przez 15,4% pacjentów (95% CI: 11,7; 19,7) po 3 miesiącach. Proporcja pacjentów z umiarkowaną lub dobrą odpowiedzią na leczenie wg EULAR wahała się w przedziale 31,5–64,7% po 3 miesiącach oraz wyniosła 32,5% (95% CI: 26,0–39,5) po 6 miesiącach. Proporcja pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie wg EULAR wahała się w przedziale 8,6–22,8% po 3 miesiącach oraz wyniosła 9,1% (95% CI: 5,5; 14,1) po 6 miesiącach. Po 12 miesiącach średnia zmiana w funkcjonowaniu fizycznym, ocenianym w skali HAQ, wynosiła -0,11 (95% CI: -0,18; -0,04) w stosunku do wartości wyjściowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane, raportowane w jednym badaniu, doświadczyło 6,0% (95% CI: 3,3; 9,8) pacjentów. Infekcje ogółem po 3 miesiącach raportowane były u 27,2–28,1% pacjentów. Proporcja pacjentów z ciężkimi infekcjami po 3 miesiącach wynosiła 13,9% (95% CI: 9,1; 19,9).</p> <p>Wnioski: Dostępne obecnie dowody naukowe nie pozwalają na rzetelną ilościową analizę efektywności klinicznej dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i inhibitorów TNF-alfa ogółem u pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. Brakuje też dowodów na pozwalających na bezpośrednie porównanie ww. technologii między sobą. Odnalezione dane wskazują na to, że stosowanie inhibitorów TNF-alfa może prowadzić do pewnych korzyści u pacjentów z RZS, u których nie osiągnięto odpowiedzi na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa. Pozostaje jednak wiele niepewności dotyczących wielkości efektu ocenianych interwencji.</p>
<p>Rendas-Baum 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Pfizer.</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny i ocena ilościowa związku pomiędzy kliniczną odpowiedzią leków biologicznych a liczbą wcześniej zastosowanych inhibitorów TNF-alfa. Synteza wyników: jakościowa. Wyszukiwanie: do 31 grudnia 2009 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia ≥ 1 inh bitorem TNF-alfa. Interwencja: golimumab, adalimumab, infliksymab, etanercept, abatacept, rytuksymab, anakinra, toclizumab, certolizumab.</p>	<p>Włączone badania: 28 badań, w tym 9 badań obserwacyjnych dla adalimumabu, etanerceptu lub infliksymabu (Haraoui 2004, Karlsson 2008, Wick 2005, Bingham III 2009, Bombardieri 2007, Buch 2007, Iannone 2007, van der Bjl 2008), 1 RCT dla infl ksymabu (Furst 2007), 1 RCT dla golimumabu (Smolen 2009).</p> <p>Wyniki: W badaniu ReAct (Bombardieri 2007) wskaźnik dobrej odpowiedzi EULAR wyniósł 35%, 25% i 11% dla pierwszego, drugiego i trzeciego podania inhibitora TNF-alfa, natomiast umiarkowanej odpowiedzi wg EULAR odpowiednio: 49%, 53% i 51%. W RCT infliksymab był stosowany u małej liczby pacjentów (27 pacjentów) i przyczynił się niewiele</p>

	(PubMed).	<p>Komparator: nie określono.</p> <p>Punkty końcowe: dotyczące skuteczności lub jakości życia.</p> <p>Metodyka badań: nie określono.</p> <p>Inne: badania z <20 pacjentów, publikacje w języku angielskim.</p>	<p>do ważonych odpowiedzi ACR. W innym RCT wskaźnik odpowiedzi ACR20 u pacjentów wcześniej leczonych 1 lub 2 inhibitorami TNF-alfa wyniósł dla obu ok 38%. W RCT dotyczącym golimumabu podano przyczyny przerwania terapii inhibitorami TNF-alfa w 58% przypadków był to brak skuteczności, a 53% przyczyny nie związane ze skutecznością. W RCT dotyczącym infliksymabu brak było przyczyn lub nie były jasne. W 6 z 9 badań obserwacyjnych pacjenci przerywali terapię z powodu innych niż skuteczność (zakres od 12%, 5 z 41 pacjentów do 100%, 37 z 37 pacjentów). Na podstawie danych z badań obserwacyjnych oszacowano, że ok 1/4 całkowitej populacji włączonej do badań (396 z 1 512 pacjentów) przerwała leczenie z powodu innego niż związany ze skutecznością.</p> <p>Wnioski: U pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF-alfa prawdopodobieństwo odpowiedzi na kolejne leczenie lekiem biologicznym zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby wcześniej zastosowanych inhibitorów TNF-alfa.</p>
<p>Salliot 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności dostępnych leków biologicznych w dwóch najczęstszych sytuacjach klinicznych w RZS: po niepowodzeniu metotreksatem i TNF-alfa.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: do października 2009 r. (Medline, Cochrane Central, Embase).</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z RZS leczeni biologicznie z DMARDs (metotreksat lub inne) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia: metotreksatem lub TNF-alfa.</p> <p>Interwencja: leki biologiczne lub placebo.</p> <p>Komparator: nie określono.</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź ACR50.</p> <p>Metodyka badań: RCT.</p> <p>Inne: nie określono.</p>	<p>Włączone badania: 18 badań, w tym 5 badań po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia TNF-alfa, w tym 1 dla golimumabu (Smolen 2009).</p> <p>Wyniki: U pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na inhibitor TNF dla wskaźnika odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania golimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (rytuksymabem czy tocilizumabem). Leczenie inhibitorem TNF-alfa zakończono u 58% pacjentów z powodu niewłaściwej skuteczności.</p> <p>Wnioski: W populacji pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem TNF-alfa nie wykazano różnic statystycznie pomiędzy rytuksymabem, tocilizumabem, abataceptem i golimumabem.</p>
<p>Boyce 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.</p>	<p>Cel: przegląd dostępnej literatury dotyczącej golimumabu i dostarczenie zaleceń do stosowania golimumabu na podstawie opublikowanych danych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: od daty opublikowania do kwietnia 2010 r. (PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, ClinicalTrial.gov, International Pharmaceutical Abstracts i inne bazy: ACR, EULAR).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS, ŁZS, ZZSK.</p> <p>Interwencja: golimumab.</p> <p>Komparator: nie określono (dodatkowo: inne TNF-alfa: etanercept, infliksymab, adalimumab).</p> <p>Punkty końcowe: nie określono.</p> <p>Metodyka badań: badania dotyczące farmakologii, farmakokinetyki, kliniczne, wyników, ekonomiczne, metaanalizy, raporty przypadków, abstrakty.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 7 badań klinicznych (5 dla RZS, w tym Smolen 2009, 1 dla ŁZS, 1 dla ZZSK).</p> <p>Wyniki: Golimumab w dawce 50 i 100 mg był skuteczniejszy niż placebo, zarówno z jak i bez metotreksatu, u pacjentów z RZS, którzy mieli w historii choroby 1 lub 2 inhibitory TNF-alfa (ACR20 w 14 tygodniu wyniosła odpowiednio: 35-37% vs 18%, p<0,001). Różnicę pomiędzy grupami podtrzymało dla ACR20 w 24 tygodniu (34-44% vs 17%, p<0,001). Wskaźnik odpowiedzi ACR20 w 14 tygodniu był większy dla skojarzenia golimumabu i cDMARDs niż w grupie placebo z jednoczesnymi cDMARDs (40% vs 19%, p<0,001) i tych, którzy wcześniej otrzymywali 1 lub 2 inhibitory TNF-alfa (38% vs 18-20%, p<0,05). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla tego punktu końcowego w porównaniu golimumabu z cDMARDs do placebo bez cDMARDs (29% vs 19%) lub którzy otrzymali wcześniej 3 inhibitory TNF-alfa (14% vs 14%). Inne punkty końcowe były związane z większą skutecznością golimumabu w porównaniu z placebo, tj.: ACR50 (16-18% vs 6%, p<0,01 lub p<0,001), ACR70 (10% vs 2%, p<0,01 lub p<0,001) w 14 tygodniu, remisja DAS28 (8-10% vs 1%, p<0,001), poprawa w HAQ (13-15% vs 0%, p<0,001). Grupa otrzymująca golimumab w porównaniu do placebo miała istotnie większą poprawę w liczbie opuchniętych i czułych stawów, ocenie bólu przez pacjenta, ocenie ogólnej pacjenta i lekarza, ocenie zmęczenia i koncentracji CRP w 14 i 24 tygodniu (dla wszystkich p<0,001).</p> <p>Wnioski: Golimumab w skojarzeniu z DMARDs wykazuje skuteczność w redukcji objawów aktywnego RZS u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa, szczególnie pacjentów otrzymujących jednocześnie terapię nie biologicznymi DMARD i tych z wcześniejszą terapią 1 lub 2 inhibitorami TNF-alfa.</p>
<p>Lloyd 2010</p> <p><u>Źródła</u></p>	<p>Cel: identyfikacja artykułów dotyczących skuteczności zarówno infliksymabu, adalimumabu lub etanerceptu u pacjentów z RZS, którzy</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS, którzy zostali wycofani z infliksymabu i/lub etanerceptu i/lub adalimumabu (ale nie wszystkich trzech) i byli przełączani na inny inhibitor</p>	<p>Włączone badania: 20 badań obserwacyjnych, w tym 15 bez grupy kontrolnej (Bennett 2005, Bingham 2009, Bombardieri 2007, Buch 2005, Buch 2007, Cohen 2005, Di Poi 2007, Finckh 2007, Haraoui 2004, Hjarndem 2007, Hyrich 2008, Iannone 2007, Karlsson 2008, Koike 2009, Laas 2008, Navarro-Sarabia 2009, Nikas 2006, van van der Bijl 2008, Vollenhoven 2003, Wick</p>

<p>finansowania: grant z Medical Research Council (MRC), częściowo także przez NICE Decision Support Unit. oraz the Department of Health Sciences, University of Leicester</p>	<p>byli leczeni wcześniej co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Wyszukiwanie: styczeń 2011 do października 2009 r. (Cochrane Library, Medline, Embase, NHS Database of Reviews of Effectiveness).</p>	<p>TNF-alfa. Interwencja: infliksymab, adalimumab, etanercept. Komparator: nie podano. Punkty końcowe: ACR, EULAR, HAQ lub DAS/DAS28. Metodyka badań: nie podano. Inne: nie podano.</p>	<p>2005). Wyniki: Proporcja odpowiadających wg ACR20 pomiędzy badaniami wyniosła 45-76%. Skumulowany wskaźnik odpowiedzi wyniósł 60,8% (95% CI: 53,8; 67,4), sugerując że co najmniej połowa pacjentów przełączanych na alternatywny inhibitor TNF-alfa osiągnie minimalną odpowiedź ACR20 ($I^2=77,5\%$ – wysoka heterogeniczność). Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy subpopulacjami otrzymującymi sekwencje inhibitorów TNF-alfa lub z powodu przełączenia z jednego na drugi TNF-alfa. Proporcja odpowiadających wg EULAR pomiędzy badaniami wyniosła 47-85%, a w metaanalizie 70,5% (95% CI: 63,7; 76,6) ($I^2=86,3\%$, nie zidentyfikowano czynników, które mogłyby tłumaczyć tę heterogeniczność w charakterystyce pacjentów, sekwencji TNF-alfa czy przyczyny przełączenia). Zmiana w DAS28 w porównaniu z wartościami początkowymi mieściła się od -0,98 do -2,4. Całkowita redukcja w wynikach DAS28 (od wartości początkowych) wyniosła 1,53 (95% CI: 1,25; 1,80), a analiza wykazała wysoki stopień heterogeniczności ($I^2=94,8\%$). Trwanie choroby miało istotny wpływ na odpowiedź DAS28 uzyskując dodatkową redukcję o -0,157 (95% CI: -0,243; -0,072, $p=0,004$) na dodatkowy rok. Zmiany w HAQ mieściły się od wzrostu o 0,15 do spadku o -0,48. Skumulowane wyniki HAQ w porównaniu z wartościami początkowymi wyniosły 0,25 (95% CI: 0,11; 0,40) ($I^2=93,5\%$, nie zidentyfikowano czynników, które mogłyby tłumaczyć tę heterogeniczność w demografii, charakterystyce pacjentów, sekwencji TNF-alfa czy przyczynie przełączenia). Wnioski: Zastosowanie sekwencyjne inhibitora TNF-alfa może prowadzić do korzyści leczenia pod względem objawów choroby i sprawności fizycznej. Dostępne są dowody sugerujące, że prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi jest niższe i średnia wielkość odpowiedzi jest niższa w porównaniu do pierwszego ich zastosowania. Dalsze dowody z RCT są potrzebne, żeby potwierdzić rolę inhibitorów TNF-alfa w ich stosowaniu sekwencyjnym.</p>
<p>McCluggage 2010 <u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano.</p>	<p>Cel: przegląd danych dotyczących farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu. Synteza wyników: jakościowa. Wyszukiwanie: 1950-wrzesień 2009 r. (Medline).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS. Interwencja: golimumab, inhibitory TNF-alfa. Komparator: nie określono. Punkty końcowe: nie określono. Metodyka badań: badania kliniczne lub przeglądy, abstrakty. Inne: nie określono.</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT, w tym Smolen 2009 (pacjenci po wcześniejszym zastosowaniu ≥ 1 TNF-alfa). Wyniki: Więcej pacjentów z grupy golimumabu (35% dla 50 mg, 38% dla 100 mg) w porównaniu z placebo (18%) osiągnęło odpowiedź ACR20 w 14 tygodniu i takie wyniki podtrzymano przez 6 miesięcy. Podobne wyniki uzyskano dla ACR50 i ACR70, w każdej grupie golimumabu osiągnięto istotnie statystycznie więcej odpowiedzi niż w grupie placebo w 14 i 24 tygodniu. Proporcja pacjentów z co najmniej 0,25 zmianą w HAQ w grupie golimumabu w skojarzeniu z cDMARDs wskaźnik odpowiedzi wyniósł 52% w porównaniu z grupą placebo, w której wyniósł on 34% ($p<0,001$). W podgrupie pacjentów, którzy przerwali wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa z powodu braku skuteczności terapia golimumabu z cDMARD 50 mg i 100 mg (39%) miała wyższy wskaźnik odpowiedzi ACR20 niż w grupie placebo (18%, $p=0,0004$). Nie wykazano różnic znamienych statystycznie według tego, który inhibitor TNF-alfa wcześniej zastosowano. W grupie golimumabu 50 mg i 100 mg występowały: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (odpowiednio: 66,4%, 78,3%), ciężkie zdarzenia niepożądane (7,2%, 4,6%), jakiegokolwiek infekcje (35%, 36%), ciężkie infekcje (3,3%, 0,7%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (3,9%, 10,5%), nowotwory (1%, 1%). Wnioski: Aktualnie nie jest jasne miejsce golimumabu w leczeniu pacjentów z RZS. Istnieją pewne korzyści, w tym wstrzyknięcie raz na miesiąc, udowodniona skuteczność po wcześniejszym inhibitorem TNF-alfa i ograniczony rozwój przeciwciał w czasie terapii. Jednak, w obliczu braku długoterminowych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi inhibitorami TNF-alfa, golimumab powinien być zastrzeżony do zastosowania po</p>

<p>Singh 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono.</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (w monoterapii lub skojarzeniu z DMARDs lub biologicznymi) do placebo (w monoterapii lub skojarzeniu z DMARDs lub biologicznymi) w RCT lub quasi-RCT u dorosłych z RZS.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science) i bazy trwających badań klinicznych).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS.</p> <p>Interwencja: golimumab.</p> <p>Komparator: nie określono.</p> <p>Punkty końcowe: wyniki kliniczne.</p> <p>Metodyka badań: RCT lub quasi-RCT.</p> <p>Inne: nie określono.</p>	<p>niepowodzeniu innych terapii.</p> <p>Włączone badania: 4 RCT, w tym 1 po niepowodzeniu wcześniejszych TNF-alfa (Smolen 2009).</p> <p>Wyniki: Dla porównania golimumab 50 mg do placebo osiągnięto RR=1,95 (95% CI: 1,31; 2,91) dla ACR20, RR=2,53 (95% CI: 1,26; 5,09) dla ACR50, RR=5,40 (95% CI: 1,61; 18,17) dla ACR70, RR=1,81 (95% CI: 1,33; 2,45) dla dobrej odpowiedzi EULAR, RD=0,08 (95% CI: 0,03; 0,12) dla remisji DAS 6 (14-24 tydzień), MD=-0,20 (95% CI: -0,25; -0,15) dla wyników HAQ (14 tydzień), RR=0,88 (95% CI: 0,75; 1,03) dla zdarzeń niepożądanych, RR=0,74 (95% CI: 0,31; 1,79) dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR=0,97 (95% CI: 0,68; 1,40) dla infekcji, RR=1,02 (0,21; 4,97) dla ciężkich infekcji, RR=1,02 (95% CI: 0,42; 2,50) dla infekcji płuc, RR=3,06 (95% CI: 0,13; 74,50) dla nowotworu, RR=0,33 (95% CI: 0,16; 0,67) dla wycofań, RR=0,45 (95% CI: 0,14; 1,44) dla wycofań z powodu zdarzeń niepożądanych, RR=0,34 (95% CI: 0,09; 1,23) dla wycofań z powodu nieskuteczności, RR=0,34 (95% CI: 0,01; 8,28) dla zgonów (14-24 lub 16-24 tydzień).</p> <p>Wnioski: Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych golimumab jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, kiedy stosowany jest w skojarzeniu z metotreksatem. Bezpieczeństwo było oceniane w krótkookresowych RCT i jest zasadne, że nie wykazano różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich infekcji, nowotworów, gruźlicy czy śmierci. Potrzebne są długookresowe badania do oceny bezpieczeństwa.</p>
<p>Storage 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa abataceptu, golimumabu i tozilizumabu w leczeniu pacjentów z RZS.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: 2002-2009 r. (PubMed).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS.</p> <p>Interwencja: abatacept, golimumab, tocilizumab.(z/bez DMARDs).</p> <p>Komparator: placebo, DMARDs</p> <p>Punkty końcowe: remisja DAS 28, odpowiedź ACR20, zdarzenia niepożądane.</p> <p>Metodyka badań: RCT, badania przedłużone otwarte, metaanalizy, przeglądy.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 24 badań, w tym 4 dla golimumabu, w tym Smolen 2009.</p> <p>Wyniki: W badaniu pacjenci leczeni golimumabem osiągnęto ACR20 u 39% w porównaniu z placebo u 17% w okresie do 24 tygodnia. 13% pacjentów z grupy golimumabu osiągnęło remisję DAS na zakończenie badania, która była znamienna statystycznie większa niż 3% pacjentów z grupy placebo z remisją. W 24 tygodniu ok 52% pacjentów leczonych golimumabem doświadczyło istotnej redukcji w HAQ w porównaniu z 34% z grupy placebo.</p> <p>Wyniki bezpieczeństwa podano dla wszystkich badań włączonych do przeglądu. Pacjenci otrzymujący golimumab w monoterapii lub z DMARDs doświadczyli więcej skórnych zdarzeń niepożądanych niż w grupie kontrolnej (0-4% vs 0-0,4%). Pacjenci przyjmujący golimumab z DMARDs mieli więcej przypadków zapalenia płuc w porównaniu z kontrolą (0,6-2,2% vs 0-1%), nowotworów (0,6-2,9% vs 0,3-1,3%) i raka podstawnomórkowego (0,8-1,5% vs 0%).</p> <p>Wnioski: Golimumab skutecznie redukuje objawy RZS i jest generalnie dobrze tolerowany przez pacjentów, którzy nie otrzymywali jeszcze MTX lub którzy nie odpowiedzieli na cDMARDs lub TNF-alfa.</p>
<p>Nam 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych DMARDs, żeby dostarczyć danych dla przygotowania wytycznych EULAR.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: 1962-luty 2009 r. (Medlina, Embase, Cochrane Library oraz bazy abstraktów).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS.</p> <p>Interwencja: infliksymab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, anakinra, abatacept, rytuksymab, tocilizumab.</p> <p>Komparator: nie określono.</p> <p>Punkty końcowe: nie określono.</p> <p>Metodyka badań: przeglądy systematyczne i metaanalizy, RCT, badania do oceny bezpieczeństwa (registry, badania obserwacyjne, badania kontrolne, raporty przypadków).</p>	<p>Włączone badania: 87 artykułów i 40 abstraktów. Nie odnaleziono RCT dotyczących przełączania inhibitorów TNF, u pacjentów po niepowodzeniu adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu.</p> <p>Wyniki: W przeglądzie Carmona 2007 udokumentowano 29 raportów na przełączanie z 1 inhibitora TNF na inny w populacji pacjentów z RZS. Ogólnie, dane wskazują na korzyść z przełączania pierwszego inhibitora TNF na drugi, z włączeniem do wtórnego braku odpowiedzi, która może być bardziej skuteczna. W przeglądzie systematycznym Lopez-Olivio 2007 raportowano podobne wyniki.</p> <p>Wnioski: Istnieją dobrej jakości dowody naukowe dotyczące skuteczności leków biologicznych u pacjentów z RZS. Dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają wzrost ryzyka infekcji bakteryjnych i gruźlicy u pacjentów stosujących inhibitory TNF w porównaniu z cDMARDs. Dalsze badania są wymagane w celu dostarczenia informacji o stosowaniu biologicznych DMARDs we wczesnym RZS i leczeniu osób po niepowodzeniu inhibitorami TNF.</p>

		<p>Inne: publikacje w języku angielskim, badania z ≥ 50 pacjentami, trwające ≥ 6 miesięcy.</p>	
<p>Suarez 2007</p> <p>Źródła finansowania: Health Canada dla CADTH</p>	<p>Cel: identyfikacja dowodów naukowych dotyczących najlepszego momentu rozpoczęcia terapii inhibitorami TNF-alfa: infliksymabem oraz etanerceptem u chorych na RZS, eskalacji dawki oraz zmiany leczenia.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: do 2005 r. (Medline, Embase, PubMed, Biosis Previews, ToxFile, The Cochrane Library, strony internetowe innych agencji HTA, szara literatura).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS.</p> <p>Interwencja: początkowo TNF-alfa: infliksymab (INF) lub etanercept (ETA), następnie przejście z INF na ETA lub z ETA na INF.</p> <p>Punkty końcowe: liczba tkliwych lub obrzękniętych stawów, ból, funkcjonowanie fizyczne, ocena stanu zdrowia przez pacjenta lub lekarza, DAS, ACR20, ACR50, ACR70, odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR, uszkodzenia stawów oceniane radiologicznie, zdarzenia niepożądane.</p> <p>Metodyka badań: RCT, kontrolowane badania kliniczne, badania obserwacyjne (kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków).</p> <p>Inne: badania w języku angielskim, hiszpańskim, francuskim, włoskim, portugalskim oraz niemieckim.</p>	<p>Włączone badania: włączono 11 publikacji (Ang 2003, Brocq 2002, Brocq 2004, van Vollenhoven 2003, van Vollenhoven 2004, Favalli 2004, Gomez-Puerta 2004, Sanmarti 2004, Haraoui 2004, Hansen 2004, Yazici 2004), składających się na 8 badań. Trzy z włączonych badań były wieloośrodkowe, pięć jednoośrodkowych. Dwa badania były prospektywne i otwarte, sześć opierało się na danych z rejestrów i dokumentacji medycznej. Wszystkie badania były niezaślepienie i charakteryzowały się niską liczebnością włączonych pacjentów (największe obejmowało 46 chorych). Większość chorych zmieniła leczenie ze względu na brak skuteczności, ale również ze względu na działania niepożądane i inne przyczyny. Z powodu różnic między badaniami ich łączna ocena nie była możliwa.</p> <p>Wyniki: Ang 2003: wg dokumentacji medycznej analizowanej retrospektywnie 24 pacjentów zmieniło leczenie z ETA na INF: 12 z powodu niedostatecznej skuteczności, 10 z powodu toksyczności, 2 z innych powodów. 5 pacjentów zmieniło leczenie z INF na ETA: 2 z powodu niewystarczającej skuteczności, 3 z powodu działań niepożądanych. 42% pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na INF odpowiedzieli na ETA, a 50% pacjentów którzy nie odpowiedzieli na ETA odpowiedzieli na INF. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie związków pomiędzy odpowiedzią na leczenie ETA lub INF u tego samego pacjenta, poza rozwojem anemii w związku ze stosowaniem ETA lub INF ($p=0,007$).</p> <p>Brocq 2002: 8 pacjentów zmieniło INF na ETA, z czego u 5 odnotowano pozytywną odpowiedź na leczenie. 6 pacjentów zmieniło ETA na INF, z czego odpowiedziało 3.</p> <p>Brocq 2004: opisuje kontynuację Brocq 2002 w zakresie dalszego przejścia pacjentów na adalimumab (ADA). Pacjenci nieodpowiadający na zmianę leczenia poddani zostali kolejnej zmianie na ADA, co przyniosło 50% skuteczność (połowa pacjentów odpowiedziała po kolejnej zmianie leczenia).</p> <p>van Vollenhoven 2003: szwedzka baza danych ujawniła 31 pacjentów którzy zmienili leczenie z INF na ETA lub odwrotnie, z czego 25 chorowało na RZS, pozostali na zapalenie stawów (nie podano wyników osobno dla RZS). Leczenie wykazywało skuteczność po zmianie, uzyskiwana odpowiedź ACR nie różniła się istotnie po zmianie interwencji, udało się uzyskać spadek DAS28. Zdarzenia niepożądane obserwowane przy podawaniu INF nie powtarzały się przy stosowaniu ETA.</p> <p>van Vollenhoven 2004: uwzględnia tę samą grupę pacjentów co van Vollenhoven 2003 oraz dodatkowe badania uwzględnione w przeglądzie Suarez 2007. Autor wnioskuje, że pacjenci nieodpowiadający na jeden z inhibitorów TNF-alfa wciąż mogą odpowiedzieć na inny.</p> <p>Favalli 2004: uwzględnia 8 pacjentów z RZS oraz 7 z MIZS. Wszyscy poza jednym zmienili leczenie z INF na ETA. Po 6 miesiącach od zmiany obserwowano poprawę w skali DAS28 (brak danych o istotności statystycznej). Pacjent, u którego występował obrzęk naczynioruchowy przy leczeniu INF, cierpiał z jego powodu również przy leczeniu ETA.</p> <p>Gomez-Puerta 2004: 12 pacjentów z RZS zmieniło leczenie z INF na ETA, uzyskując istotną statystycznie odpowiedź w skali DAS28 po 6 miesiącach. Dwoch pacjentów po zmianie uzyskało dobrą odpowiedź wg kryteriów EULAR, a 8 umiarkowaną.</p> <p>Sanmarti 2004: odnosi się do tych samych pacjentów co Gomez-Puerta 2004 oraz dodatkowych 2, którzy zmienili INF na ETA z powodu toksyczności. Po zmianie nie obserwowano działań niepożądanych.</p> <p>Haraoui 2004: prospektywnej analizie poddano 19 pacjentów, którzy zmienili INF na ETA. Po 12</p>

			<p>tygodniach, 13 wykazało poprawę pod względem funkcjonowania fizycznego. Nie odnotowano działań niepożądanych.</p> <p>Hansen 2004: przeprowadzono porównanie 20 pacjentów zmieniających leczenie z ETA na INF z 73 pacjentami wcześniej nieleczonymi, u których rozpoczęto leczenie INF. Średnia stosowana dawka była wyższa u pacjentów zmieniających leczenie niż wcześniej nieleczonych (4,4 mg/kg vs 3,2 mg/kg, p=0,0006). Uzyskiwana odpowiedź na leczenie była podobna w obu grupach, jedynie odczyn Biernackiego był lepszy u pacjentów wcześniej nieleczonych (p=0,04).</p> <p>Yazici 2004: Porównywano 37 pacjentów przyjmujących INF po niepowodzeniu ETA, z 41 pacjentami wcześniej nieleczonymi rozpoczynającymi terapię INF. Autorzy raportują, że nie zaobserwowano poprawy po zmianie ETA na INF, podczas gdy poprawa była uzyskiwana w grupie wcześniej nieleczonych pacjentów (nie podano konkretnych wyników). Zaprzerwanie leczenia było konieczne u 28% pacjentów wcześniej leczonych i u 17% wcześniej nieleczonych in bitorem TNF-alfa. Zmiana ETA na INF może być nieskuteczna.</p> <p>Wnioski: Z większości badań wynika, że pacjenci, którzy utracili odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF-alfa ciągle mają szansę odpowiedzieć na inny po zmianie leczenia. W jednym badaniu odnotowano brak poprawy po zmianie ETA na INF. Dostępne dowody naukowe są niskiej jakości: nierandomizowane, niekontrolowane i niezaślepienie. Brak danych pozwalających jednoznacznie ocenić efektywność zmiany leczenia bądź preferowaną sekwencję leków.</p>
--	--	--	--

Tabela 11. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania tocilizumabu po wcześniejszym niepowodzeniu rytuksymabem u pacjentów z RZS.

Przeгляд systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
<p>Shoels 2013 <u>Źródła finansowania:</u> nie określono.</p>	<p>Cel: przegląd dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tocilizumabu w chorobach zapalnych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: od daty opublikowania do stycznia 2012 r. (Medline, Cochrane, bazy abstraktów i rejestry badań).</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS i innymi wskazaniami, także off-label.</p> <p>Interwencja: tocilizumab.</p> <p>Komparator: nie tocilizumab.</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność (aktywność choroby, funkcjonalność, wyniki radiograficzne), bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka badań: nie określono.</p> <p>Inne: nie określono.</p>	<p>Włączone badania: 166 badań, 4 trwające badania, 293 abstrakty, w tym 1 abstrakt Das 2012.</p> <p>Wyniki: W ostatnio publikowanym małym badaniu prospektywnym pacjenci otrzymujący tocilizumab po niepowodzeniu ≥ 2 DMARDs, 1 TNF-alfa i rytuksymabem osiągnęli odpowiedź EULAR dobrą i umiarkowaną odpowiednio u 49% i 20% z nich.</p> <p>Wnioski: Tocilizumab jest skuteczny i bezpieczny w stosowaniu u pacjentów z RZS, MIZS, ZZSK. Wstępne wyniki w innych wskazaniach potrzebują uzasadnienia.</p>

Tabela 12. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania tocilizumabu w chorobie Stilla u pacjentów z RZS.

Przeгляд systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
<p>Shoels 2013 <u>Źródła finansowania:</u> nie określono.</p>	<p>Cel: przegląd dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tocilizumabu w chorobach zapalnych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: od daty opublikowania do stycznia 2012 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS i innymi wskazaniami, także off-label.</p> <p>Interwencja: tocilizumab.</p> <p>Komparator: nie tocilizumab.</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność (aktywność choroby, funkcjonalność, wyniki radiograficzne), bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka badań: nie określono.</p>	<p>Włączone badania: 166 badań, 4 trwające badania, 293 abstrakty, w tym badania Yoshimura 2010, Yoshida 2011, Sumida 2010, 2011, Kishida 2011, Kobayashi 2011, Rech 2011, Sabnis 2010, Puechal 2011a, Perdan-Pirkmajer 2010, de Bandt 2009, Iwamoto 2009, Dechant 2010, Sekkach 2011, Souabni 2011, Yoshimura 2010, Muraviev 2012, Puechal 2011b.</p> <p>Wyniki: W publikowanych raportach przypadków obserwowano znaczną odpowiedź po leczeniu tocilizumabem u dorosłych pacjentów z zespołem Stilla. W małym, prospektywnym badaniu kohortowym Puechal 2011 wskaźnik 6 miesięcznej remisji wyniósł 57%.</p> <p>Wnioski: Tocilizumab jest skuteczny i bezpieczny w stosowaniu u pacjentów z RZS, MIZS, ZZSK.</p>

	(Medline, Cochrane, bazy abstraktów i rejestry badań)	Inne: nie określono.	
De Boysson 2013	<p>Cel: przegląd i analiza skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dorosłych pacjentów z zespołem Still'a.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: styczeń 2010-lipiec 2012 r. (PubMed).</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z zespołem Still'a.</p> <p>Interwencja: tocilizumab.</p> <p>Komparator: nie określono.</p> <p>Punkty końcowe: nie określono.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 17 artykułów, 1 badanie, 16 raporty przypadku (de Bandt 2009, Kishida 2011, Kobayashi 2011, Matsumoto 2009, Nakahara 2009, Perdan-Pirkmajer 2010, Puechal 2011, Rech 2011, Sabnis 2011, Sakai 2012, Sumida 2010, Thonhofer 2011, Yoshida 2011, Yoshimura 2010, Naniwa 2010, Iwamoto 2002).</p> <p>Wyniki: Wszyscy autorzy badań uważali, że poprawa klinicznych objawów, podczas leczenia tocilizumabem stanowiła odpowiedź kliniczną. Włączając 2 raportowanych pacjentów, 30 (86%) pacjentów osiągnęło kliniczną odpowiedź, szczególnie w odniesieniu do objawów stawowych. W badaniu Puechal 9 (64%) z 14 pacjentów z aktywnym RZS odpowiadało na tocilizumab, podczas gdy wcześniej nie odpowiadali na metotreksat, anakinrę i inhibitory TNF-alfa. W badaniu Kishida 2011 i Puechal 2011 poprawa objawów stawowych była związana z redukcją aktywności choroby ocenianej w DAS28. 27 (96%) z 28 pacjentów z objawami uogólnionymi miało szybką poprawę po pierwszej infuzji tocilizumabu. Wskaźniki zapalenia spadały u wszystkich pacjentów. Podczas gdy poziom IL-1 lub TNF-alfa szybko spadał po pierwszej transfuzji tocilizumabu (Naniwa 2010), u autorów obserwowano uporczywy wzrost IL-6 w surowicy przez kilka tygodni i późniejszą redukcję (Iwamoto 2002, Naniwa 2010, Yoshida 2011, Yoshimura 2010). W dodatku poziom IL-8 pomalą spadał po tocilizumabie, ale pozostał podwyższony nawet po osiągnięciu klinicznej remisji i normalizacji poziomu IL-1, IL-6, INF-gamma i INF-alfa w surowicy (Naniwa 2010, Yoshida 2011). Metabolizm kości oceniono u pacjenta raportowanego w badaniu Nakahara. Tocilizumab spowodował wzrost poziomu markerów tworzenia kości, takich jak osteoklasty i karboksyterminalny telopeptyd kolagenu typu I (Nakahara 2009). Kishida raportował dorosłego pacjenta z zespołem Still'a powikłanego przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i amyloidozą. Leczenie tocilizumabem pozwoliło na znaczny spadek amyloidu A w surowicy, podobnie jak złogów amyloidowych w biopsji. Odnośnie przyjmowania sterydów po zastosowaniu tocilizumabu, 28 pacjentów (80%) zmniejszyło przyjmowaną dawkę, w tym ≥ 7 pacjentów (20%) było w stanie przerwać ich przyjmowanie po medianie 19 (3-48) miesięcy od wprowadzenia tocilizumabu.</p> <p>Wśród 35 analizowanych pacjentów, długoterminowe informacje były dostępne dla 30 z nich (86%). Podczas mediany obserwacji 8 (3-72) miesięcy, 4 pacjentów (11%) miało nawrót (w tym 1 raportowany w tym przeglądzie). Pacjentka nr 16 miała 36 lat z długą historią oporności zespołu Still'a. Ona osiągnęła odpowiedź na tocilizumab i kontynuowała leczenie w monoterapii. Z powodu wystąpienia powikłań zaprzestano stosowania tocilizumabu i rozpoczęto pulsę prednizolonu i cyklosporyny (De Bandt 2009). Pacjent z badania Puechal miał nawrót 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem. Pacjent z nr 15 35 letni, który osiągnął remisję dzięki 15 infuzjom tocilizumabu. 21 miesięcy po przerwaniu leczenia, miał nawrót, który ponownie leczono tocilizumabem z sukcesem. Całkowicie 11 zdarzeń niepożądanych było raportowanych, w tym 2 ponowne aktywacje wirusa cytomegalii i 3 zespoły aktywacji makrofagów. 2 pacjentów z badania Puechal i 1 z de Bandt przerwało leczenie z powodu problemów z tolerancją (De Bandt 2009, Puechal 2011). Warto zauważyć, że powikłania infekcyjne wystąpiły u pacjentów, którzy otrzymali infuzje co tydzień lub co 2 tygodnie.</p> <p>Wnioski: Dalsze prospektywne badania są potrzebne do oceny lepszego stosowania leczenia (dawkowania i trwania leczenia) i umiejscowienia wśród innych konwencjonalnych terapii.</p>

6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cimzia

Brak bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występującymi działaniami niepożądanymi są zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy), zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych), wysypka, gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Enbrel

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne).

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych należą zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Inflectra, Remicade, Remsima

Bardzo często ($\geq 1/10$) występującymi działaniami niepożądanymi są: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera

Bardzo często ($\geq 1/10$) występującymi działaniami niepożądanymi są: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony IgG.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra

Bardzo często ($\geq 1/10$) występującymi działaniami niepożądanymi są: zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemia.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Simponi

Bardzo często ($\geq 1/10$) występującymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa).

Źródło: ChPL Cimzia, ChPL Enbrel, ChPL Humira, ChPL Inflectra, ChPL Remicade, ChPL Remsima, ChPL MabThera, ChPL RoActemra, ChPL Simponi

Informacje z FDA:

W dniu 09.07.2015 r. przeszukano stronę FDA w celu odnalezienia dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianych leków.

Według informacji odnalezionych na stronie FDA w przypadku leków Enbrel i Simponi odnotowywano przypadki sarkoidozy, a w przypadku leku Remicade ciężkie zakażenia i nowotwory, w tym czerniak i rak z komórek Merkla.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Opinie ekspertów

Eksperci kliniczni opowiadają się za finansowaniem omawianych technologii medycznych z uwagą, że powinny być finansowane zgodnie z zaleceniami EULAR 2013 [redacted] oraz wskazując na większe szanse na osiągnięcie remisji u chorych przy większej liczbie dostępnych leków biologicznych [redacted]

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne dla leków dostępnych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS (adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab) w ramach zaproponowanego programu lekowego dotyczącego m.in. RZS.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym i nieznannej etiologii. Choroba charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi i objawami układowymi. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

Leczenie RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną. Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs): syntetyczne (konwencjonalne: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina i sole złota, celowane: tofacetynyb) oraz biologiczne (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab). Ponadto pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz glikokortykosteroidy we wstrzyknięciu dostawowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach analizy klinicznej wykonano w Agencji przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania adalimumabu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu, etanerceptu, rytuksymabu i tocilizumabu poza wskazaniami rejestracyjnymi określonymi w ocenianym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) w części dotyczącej pacjentów z RZS. Należy mieć na uwadze, że niniejszy przegląd systematyczny oparto na dowodach naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (przeeglądach systematycznych), natomiast nie wyszukiwano badań pierwotnych (ograniczenia czasowe, duża liczba trafień).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 15 przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy, w tym 13 przeglądów dotyczących zastosowania inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa, 1 przegląd dotyczący stosowania tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem oraz 2 przeglądy dotyczące zastosowania tocilizumabu u dorosłych chorych z zespołem Stilla.

Zastosowanie inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa

W przeglądach systematycznych (Kim 2014, Schoels 2012, Salliot 2011, Boyce 2010, McCluggage 2010, Singh 2010, Storage 2010) dotyczących stosowania golimumabu po ≥ 1 inhibitorze TNF-alfa (1 RCT) wykazano, że jest on skuteczniejszy niż placebo pod względem, m.in.: odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70, remisji DAS28, poprawy w HAQ. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do zdarzeń niepożądanych. W porównaniach pośrednich golimumabu z innymi biologicznymi DMARDs nie wykazano różnic znamienych statystycznie w odpowiedzi ACR, natomiast wykazano mniej zdarzeń niepożądanych dla golimumabu.

W niezależnej ocenie HTA Malotki 2011 wykazano, że stosowanie adalimumabu pozwala na osiągnięcie: odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70 (odpowiednio: 46-60%, 63-33%, 12-13% po 3 miesiącach oraz 75%, 50%, 33% po 12 miesiącach), umiarkowanej lub dobrej odpowiedzi EULAR (ponad 70% po 12 miesiącach). Wykazano także istotną statystycznie średnią poprawę w funkcjonowaniu fizycznym w skali HAQ oraz średnią zmianę wartości DAS28 w stosunku do wartości początkowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 18% pacjentów. Stosowanie etanerceptu pozwalało na osiągnięcie: odpowiedzi ACR20/50/70 oraz umiarkowanej lub dobrej EULAR (odpowiednio: 37,5–72,0%, 18,4–64,0%, 4,2–20,0%, 12-46% po 3 miesiącach). Wykazano także istotną statystycznie średnią zmianę wartości DAS28 po 3 miesiącach w stosunku do wartości początkowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 0-5% pacjentów. Zastosowanie infliksymabu powodowało istotną statystycznie średnią zmianę wartości DAS28 i zmianę wartości HAQ po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych. Infekcje ogółem raportowano u 15,0% pacjentów. W przeglądzie Moots 2012 (RCT, badania obserwacyjne) u pacjentów leczonych infliksymabem po wcześniejszym niepowodzeniu etanerceptem lub adalimumabem obserwowano odpowiedź EULAR w 26 tygodniu leczenia. Podobnie zastosowanie adalimumabu po niewłaściwej odpowiedzi na infliksymab lub etanercept wykazał skuteczność pod względem ACR20/50 i odpowiedzi DAS 28. W przeglądzie Lloyd 2012 poinformowano, że pacjenci przełączani z jednego TNF-alfa na drugi uzyskiwali: minimalną odpowiedź ACR20 (45-76%) czy odpowiedź EULAR (47-85%). W pozostałych przeglądach Rendas-Baum 2011, Nam 2010, Suarez 2007 również poinformowano, że pacjenci mogą uzyskać korzyść z przełączania na inny TNF-alfa po niepowodzeniu leczenia TNF-alfa.

Powyżej przedstawione dane nie zawierają informacji o stosowaniu certolizumabu po wcześniejszym niepowodzeniu TNF-alfa.

Zastosowanie toclizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem

W przeglądzie Shoels 2013 poinformowano, że w 1 badaniu (prospektywne) pacjenci otrzymujący toclizumab po niepowodzeniu ≥ 2 DMARDs, 1 TNF-alfa i rytuksymabem osiągnęli odpowiedź EULAR dobrą u 49% pacjentów i umiarkowaną u 20% pacjentów.

Zastosowanie toclizumabu u dorosłych chorych z zespołem Stilla

W przeglądach Shoels 2013 i de Boysson 2013 (badanie kohortowe, raporty przypadków) poinformowano, że po leczeniu toclizumabem dorosłych pacjentów z zespołem Stilla obserwowano odpowiedź kliniczną (u 86%, n=30/35), a wskaźnik sześciomiesięcznej remisji wyniósł 57%. W przeglądzie de Boysson 2013 u wszystkich pacjentów przyjmujących toclizumab spadały wskaźniki zapalenia, natomiast u niektórych chorych obserwowano uporczywy wzrost IL-6 w surowicy przez kilka tygodni od podania (i późniejszą redukcję) oraz podwyższony poziom IL-8, który pomału spadał. U 80% pacjentów raportowano redukcję kortykosteroidów po leczeniu toclizumabem, a u 20% - odstawienie po medianie 19 (3-48) miesiącach. Podczas obserwacji mediana 8 (3-72) miesięcy 11% (n=4) chorych miało nawrót (u 3 pacjentów odstawiono toclizumab ze względu na działania niepożądane). W badaniach raportowano łącznie 11 zdarzeń niepożądanych (w tym 2 ponowne aktywacje wirusa cytomegalii i 3 zespoły aktywacji makrofagów).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych odnoszących się do: zastosowania inhibitora TNF-alfa lub rytuksymabu po niepowodzeniu terapii toclizumabem, inhibitora TNF-alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem, zastosowania adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu, toclizumabu z sulfalazyną lub leflunomidem (w przypadku przeciwwskazań do metotreksatu) w populacji pacjentów z RZS oraz zastosowania inhibitorów TNF-alfa w zespole Stilla u dorosłych, a także zastosowania inhibitorów TNF-alfa lub toclizumabu w RZS powikłanym krioglobulinemią, amyloidozą lub zapaleniem naczyń.

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz uzyskaniem dużej liczby trafień (ponad 14 000 w 3 podstawowych bazach medycznych) odstąpiono od wykonania przeglądu systematycznego opartego na badaniach pierwotnych, co jest głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Obie opisane rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie w pierwszej linii sDMARD. W drugiej linii zalecane jest dodanie bDMARD lub według jednej z wytycznych (ACR 2012) możliwe jest również zastąpienie sDMARD przez bDMARD. Jako bDMARD zalecane są inhibitory TNF-alfa. W przypadku niepowodzenia drugiej linii zalecane jest zastosowanie innego inhibitora TNF-alfa lub bDMARD o innym mechanizmie działania.

Inhibitor TNF-alfa jako druga linia leczenia po TNF-alfa jest rekomendowany w 3 rekomendacjach (adalimumab, etanercept, infliksymab po TNF, golimumab po TNF lub adalimumabie) oraz nierekomendowany w jednej (infliksymab po TNF). Tocilizumab jest rekomendowany w chorobie Stilla u osób dorosłych w jednej rekomendacji oraz w leczeniu RZS w skojarzeniu z metotreksatem po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF i rytuksymabem.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla rytuksymabu stosowanego po toclizumabie, dla certolizumabu po niepowodzeniu TNF-alfa oraz adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu i

tocilizumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem (w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu).

Status i warunki finansowania

W ramach aktualnie dostępnego wykazu leków refundowanych (MZ 2015) rozpatrywane technologie medyczne są dostępne w ramach kategorii B (programy lekowe), m.in.: w leczeniu RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (B.33) oraz w leczeniu RZS o przebiegu agresywnym (B.45) oraz kategorii C (chemioterapia-rytuksymab).

8. Piśmiennictwo

AOTMiT	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych I Taryf kacji http://www.aotm.gov.pl/www/
Boyce 2010	Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. <i>Clin Ther.</i> 2010 Sep;32(10):1681-703
ChPL Cimzia	ChPL Cimzia [certolizumab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL Enbrel	ChPL Enbrel [etanercept] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL Humira	ChPL Humira [adalimumab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL Inflectra	ChPL Inflectra [infliksymab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL MabThera	ChPL MabThera [rytuksymab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL Remicade	ChPL Remicade [infliksymab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL Remsima	ChPL Remsima [infliksymab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL RoActemra	ChPL RoActemra [tocilizumab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf [dostęp: 10.07.2015]
ChPL Simponi	ChPL Simponi [golimumab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf [dostęp: 10.07.2015]
de Boysson 2013	de Boysson H, Février J, Nicolle A, Auzary C, Geffray L. Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. <i>Clin Rheumatol.</i> 2013 Jan;32(1):141-7
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
Kim 2014	Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S, Lee EK. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF- α inhibitor using a Bayesian approach. <i>Arch Pharm Res.</i> 2014 May;37(5):662-70
Lloyd 2010	Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, Sutton AJ, Scott D. The effectiveness of anti-TNF-alpha therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2010 Dec;49(12):2313-21
Malottki 2011	Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2011 Mar;15(14):1-278
McCluggage 2010	McCluggage LK, Scholtz JM. Golimumab: a tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2010 Jan;44(1):135-44
Moots 2012	Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2012 Dec;51(12):2252-61
Nam 2010	Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, Worthy G, Landewé R, Smolen JS, Emery P, Buch MH. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Jun;69(6):976-86
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195. August 2010.
NICE 2011	Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying antirheumatic drugs. NICE technology appraisal guidance 225. June 2011.
NICE 2012	Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). NICE technology appraisal guidance 247. February 2012.
Obwieszczenie MZ (24.06.2015)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)
PTAC 2013	Tocilizumab for refractory adult onset Still's disease.
PTAC 2014	Decisions to amend or remove restrictions on various funded pharmaceuticals. 29 August 2014.

PTAC 2006	Etanercept (Enbrel) & infliximab (Remicade) for second-line tumour necrosis factor alpha (TNF) inhibitor treatment of Rheumatoid Arthritis. May 2006.
PTAC 2010	Golimumab (Simponi) for second-line TNF-inhibitor treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. 6 & 7 May 2010.
ACR 2012	Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Vo kmann ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 May;64(5):625-39
EULAR 2013	Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):492-509
Rendas-Baum 2011	Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, Kosinski M, Yang M, Bradley J, Zwillich SH. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- α inhibitors. Arthritis Res Ther. 2011 Feb 16;13(1):R25
Salliot 2010	Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):266-71
Schoels 2012	Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1303-8
Schoels 2013	Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Nishimoto N, Smolen JS. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72(4):583-9
Scott 2010	Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010 Sep 25;376(9746):1094-108
Singh 2010	Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD008341
Storage 2010	Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med. 2010 Mar;25(1):1-17
Suarez 2007	Suarez-Almazor M et al. Infliximab and Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Timing, Dose Escalation, and Switching. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. March 2007.
Szczeklika 2014	Interna Szczeklika http://www.mp.pl/interna/ [dostęp: 10.07.2015]
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

PUBMED

Search	Query	Items found
#27	Search (((("Review" [Publication Type]) OR ((Review[Title/Abstract] AND (((Systematic[Title/Abstract] OR Multicas[Title/Abstract] OR Literature[Title/Abstract] OR Academic[Title/Abstract]))) AND (((((Rheumatoi*[Title/Abstract] AND Arthriti*[Title/Abstract])) OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh])) AND (((((((("tocilizumab"[Supplementary Concept]) OR ((tocilizumab[Title/Abstract] OR atlizumab[Title/Abstract] OR Actemra[Title/Abstract]))) OR (((((((((((adalimuma*[Title/Abstract] OR D2E7 ant body[Title/Abstract] OR LU200134[Title/Abstract] OR Humira[Title/Abstract]) OR "adalimumab"[Supplementary Concept])) OR ("TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]) OR (((((((TNR 001[Title/Abstract] OR TNR-001[Title/Abstract] OR TNT receptor fusion protein[Title/Abstract] OR TNTR-Fc[Title/Abstract] OR TNF receptor type II-IgG fusion protein[Title/Abstract] OR Enbrel[Title/Abstract] OR etanercept[Title/Abstract] OR TNFR-Fc fusion protein[Title/Abstract])) OR (((golimumab[Title/Abstract] OR Simponi[Title/Abstract])) OR "golimumab"[Supplementary Concept])) OR ("infliximab"[Supplementary Concept]) OR (((infliximab[Title/Abstract] OR monoclonal antibody cA2[Title/Abstract] OR MAb cA2[Title/Abstract] OR Remicade[Title/Abstract])) OR ("certolizumab pegol"[Supplementary Concept]) OR (((certolizumab pegol[Title/Abstract] OR Cimzia[Title/Abstract] OR CDP870[Title/Abstract] OR CDP 870[Title/Abstract])) OR ("rituximab"[Supplementary Concept]) OR (((rituximab[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] OR IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract])))))))))))) Filters: published in the last 5 years	522

Data wyszukiwania 02.07.2015 r.

COCHRANE LIBRARY

ID	Search	Results
#1	tocilizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	215
#2	adalimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	810
#3	etanercept:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	871
#4	golimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	217
#5	infliximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	991
#6	certolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	170
#7	rituximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1273
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	3916
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations and Cochrane Groups (Word variations have been searched)	482

Data wyszukiwania 02.07.2015 r.

EMBASE

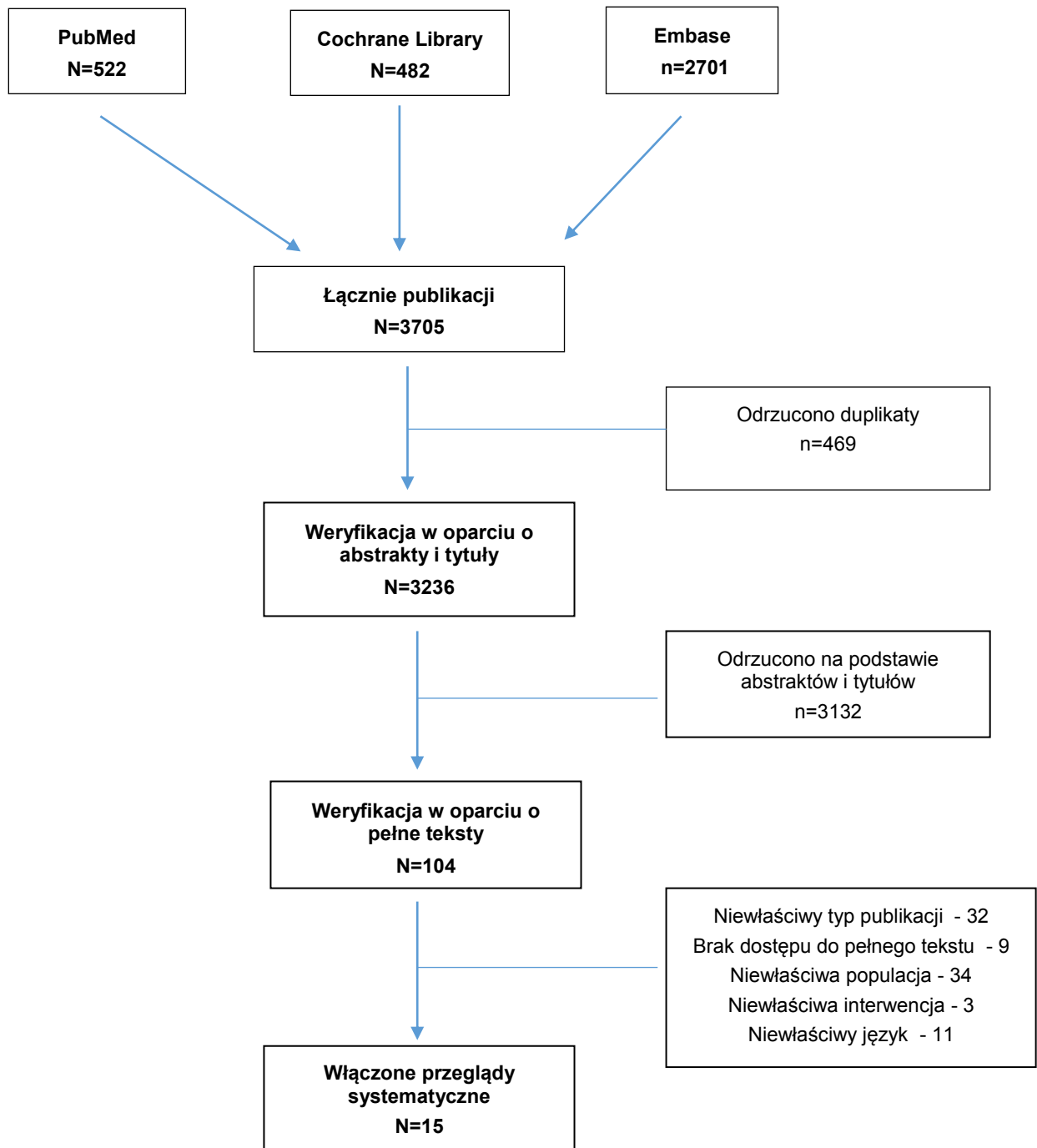
#	Searches	Results
1	adalimumab/	17924
2	humira.ti,ab,kw.	318
3	"adalimuma*" .ti,ab,kw.	8730
4	D2E7 antibody.ti,ab,kw.	0
5	LU200134.ti,ab,kw.	0
6	trudexa.ti,ab,kw.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	18264
8	exp etanercept/	20926
9	"etanercept*" .ti,ab,kw.	8994
10	embrel.ti,ab,kw.	0

11	enbrel.ti,ab,kw.	395
12	"tnr 001".ti,ab,kw.	2
13	tnr001.ti,ab,kw.	0
14	TNTR-Fc.ti,ab,kw.	0
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	21675
16	exp golimumab/	2768
17	"golimuma*".ti,ab,kw.	1388
18	cnto 148.ti,ab,kw.	6
19	cnto148.ti,ab,kw.	1
20	simponi.ti,ab,kw.	27
21	16 or 17 or 18 or 19 or 20	2832
22	exp infliximab/	32606
23	"inflixima*".ti,ab,kw.	15493
24	avakine.ti,ab,kw.	1
25	inflectra.ti,ab,kw.	11
26	remicade.ti,ab,kw.	426
27	remsima.ti,ab,kw.	15
28	revellex.ti,ab,kw.	2
29	MAb cA2.ti,ab,kw.	3
30	monoclonal antibody cA2.ti,ab,kw.	24
31	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	33260
32	exp certolizumab pegol/	3317
33	certolizumab pegol.ti,ab,kw.	999
34	cdp 870.ti,ab,kw.	17
35	cdp870.ti,ab,kw.	27
36	cimzia.ti,ab,kw.	38
37	pha 738144.ti,ab,kw.	0
38	pha738144.ti,ab,kw.	0
39	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	3372
40	exp rituximab/	46020
41	idec c2b8.ti,ab,kw.	59
42	mabthera.ti,ab,kw.	289
43	reditux.ti,ab,kw.	5
44	rituxan.ti,ab,kw.	443
45	rituxin.ti,ab,kw.	8
46	"rituxima*".ti,ab,kw.	24852
47	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46	47323
48	7 or 15 or 21 or 31 or 39 or 47	88965
49	exp tocilizumab/	4324
50	"tocilizuma*".ti,ab,kw.	2838
51	actemra.ti,ab,kw.	47
52	atlizumab.ti,ab,kw.	19
53	r 1569.ti,ab,kw.	0
54	r1569.ti,ab,kw.	0

55	roactemra.ti,ab,kw.	21
56	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55	4631
57	48 and 56	2731
58	exp rheumatoid arthritis/	121685
59	"Rheumatoi*".ti,ab,kw.	101508
60	"Arthriti*".ti,ab,kw.	158128
61	59 and 60	95755
62	arthrosis deformans.ti,ab,kw.	63
63	beauvais disease.ti,ab,kw.	0
64	chronic polyarthritis.ti,ab,kw.	417
65	chronic progressive poly arthritis.ti,ab,kw.	0
66	chronic progressive polyarthritis.ti,ab,kw.	9
67	rheumatoid arthritis.ti,ab,kw.	93825
68	inflammatory arthritis.ti,ab,kw.	5414
69	rheumarthritis.ti,ab,kw.	4
70	58 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69	137161
71	48 or 56	90865
72	70 and 71	21049
73	exp "review"/	1856426
74	Systematic.ti,ab,kw.	220317
75	"Multicas*".ti,ab,kw.	405
76	Literature.ti,ab,kw.	626046
77	Academic.ti,ab,kw.	133553
78	74 or 75 or 76 or 77	921538
79	review.ti,ab,kw.	1144556
80	78 and 79	342509
81	73 or 80	2047801
82	72 and 81	5756
83	limit 82 to yr="2010 -Current"	2701

Data wyszukiwania 02.07.2015 r.

9.2. Schemat selekcji badań



9.3. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnych tekstów

Numer	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Al-Shakarchi,I.G. 2013. Current perspectives on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: A review. Patient Preference and Adherence, 7(pp 653-666): January.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
2	Alten,R. and Maleitzke,T. 2013. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody for the treatment of patients with non-RA systemic, inflammatory rheumatic diseases. Ann.Med, 45(4): 357-363. Reference ID: 686	Brak dostępu do pełnego tekstu
3	Anonymous2010. Rheumatoid arthritis: Choice of antirheumatic treatment - Methotrexate first. Prescrire International, 19(105): 30-34.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd)
4	Araujo,F., Silva,I., Sepriano,A., Nero,P., and Branco,J.C. 2013. Off-label use of rituximab in systemic rheumatic diseases: case series and review. Acta Reumatol.Port., 38(4): 290-294	Niewłaściwy typ publ kacji (seria przypadków)
5	Atteritano,M.D. 2012. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 16(10): 1414-1424.	Niewłaściwa interwencja
6	Atzeni,F., Benucci,M., Salli,S., Bongiovanni,S., Boccassini,L., and Sarzi-Puttini,P. 2013. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. Autoimmun.Rev., 12(5): 575-579.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
7	Bagust,A., Boland,A., Hockenhull,J., Fleeman,N., Greenhalgh,J., Dundar,Y., Proudlove,C., Kennedy,T., Moots,R., Williamson,P., and Dickson,R. 2009. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis	Niewłaściwa populacja
8	Bergman,G.J., Hochberg,M.C., Boers,M., Wintfeld,N., Kielhorn,A., and Jansen,J.P. 2010. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> , 39: 425-441.	Niewłaściwa populacja
9	Blumenauer-Barbara,B.T.B., Judd,M., Wells,G.A., Burls,A., Cranney,A., Hochberg,M.C., Tugwell,P., and Lopez-Olivo,M.A. 2002. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , Reference ID: 13	Niewłaściwa populacja
10	Brodzky,V., Pentek,M., Majer,I., Karpati,K., and Gulacsi,L. 2006. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis:systematic review and economic evaluation	Niewłaściwy język (węgierski)
11	Buch,M.H. 2010. Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology, 22(3): 321-329.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
12	Callhoff,J., Weiss,A., Zink,A., and Listing,J. 2013. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis.	Niewłaściwa populacja
13	Caporali,R.S.-P. 2010. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: The experience of the LORHEN registry. Autoimmunity Reviews, 9(6): 465-469.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd)
14	Connock,M., Tubeuf,S., Malottki,K., Uthman,A., Round,J., Bayliss,S., Meads,C., and Moore,D. 2010. Certolizumab pegol (CIMZIA) for the treatment of rheumatoid arthritis	Niewłaściwa populacja
15	Coyle,D., Judd,M., Blumenauer,B., Cranney,A., Maetzel,A., Tugwell,P., and Wells,G.A. 2006. Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation	Niewłaściwa populacja
16	Diaz-Lagares,C.B. 2010. Systematic review on the use of adalimumab in autoimmune. Efficacy and safety in 54 patients. Reumatologia Clinica, 6(3): 121-127.	Niewłaściwy język (hiszpański)
17	Emery,P., Sebba,A., and Huizinga,T.W. 2013. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. Ann.Rheum.Dis., 72(12): 1897-1904.	Niewłaściwa interwencja
18	Feely,M.G.O. 2010. Update on the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the management of rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology, 22(3): 316-320	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
19	Fleischmann,R. 2010. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Biological Therapy, 10(5): 773-786.	Niewłaściwa populacja
20	Fleischmann,R. 2010. The efficacy and safety of golimumab in the treatment of arthritis. Expert Opinion on Biological Therapy, 10(7): 1131-1143.	Brak dostępu do pełnego tekstu
21	Fleischmann,R.G. 2014. Infliximab efficacy in rheumatoid arthritis after an inadequate response to etanercept or adalimumab: Results of a target-driven active switch study. Current Medical Research and Opinion, 30(11): 2139-2149.	Niewłaściwy typ publ kacji (badanie pierwotne)
22	Gabay,C.H. 1395. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Swiss medical weekly, 144 , 2014. Article Number: w13950.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
23	Gonzalez-Vacarezza,N., Aleman,A., Gonzalez,G., and Perez,A. 2014. Rituximab and tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.	Niewłaściwa populacja
24	Gonzalez-Vacarezza,N., Aleman,A., Gonzalez,G., and Perez,A. 2014. Rituximab and tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Int.J.Technol.Assess.Health Care,	Niewłaściwa populacja

	30(3): 282-288.	
25	Graudal,N., Hubeck-Graudal,T., Tarp,S., Christensen,R., and Jurgens,G. 2014. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. PLOS ONE, 9(9): e106408.	Niewłaściwa interwencja
26	Gulacsi,L., Pentek,M., and Majer,I. 2004. Infliximab (REMICADE) in patients with rheumatoid arthritis: systematic review of the clinical and economic literature	Niewłaściwy język (węgierski)
27	HAYES and -Inc. 2004. Infliximab for rheumatoid arthritis	Brak dostępu do pełnego tekstu
28	HAYES and -Inc. 2006. Etanercept for rheumatoid arthritis	Niewłaściwa populacja
29	Hochberg,M.C., Tracy,J.K., Hawkins,H.M., and Flores,R.H. 2003. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis (Structured abstract). Annals of the Rheumatic Diseases, 62: 13-16.	Niewłaściwa populacja
30	Hushaw,L.L.S. 2010. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. Therapeutics and Clinical Risk Management, 6(1): 143-152.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
31	Jobanputra,P., Barton,P., Bryan,S., and Burls,A. 2002. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract). Health Technology Assessment, 6: 1-110.	Niewłaściwa populacja
32	Jones,G.D. 2010. Tocilizumab: A review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders, 3(pp 81-89): 2010.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
33	Jones,P.B.B. 2010. Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Open Access Rheumatology: Research and Reviews, 2(pp 53-71): 2010.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
34	Kaneko,A. 2013. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: Efficacy, safety and its place in therapy. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 4(1): 15-21.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
35	Karampetsou,M.P., Liossis,S.N., and Sf kakis,P.P. 2010. TNF-alpha antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. QJM, 103(12): 917-928.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
36	Keen,H.I.C. 2013. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Drug Safety, 12(4): 581-588.	Brak dostępu do pełnego tekstu
37	Kooloos,W.M.H. 2010. Pharmacogenetics in treatment of rheumatoid arthritis. Current Pharmaceutical Design, 16(2): 164-175.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
38	Kotter,I.H. 2012. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. Clinical and Experimental Rheumatology, 30(SUPPL. 70): S114-S129.	Niewłaściwa populacja
39	Lethaby,A., Lopez-Olivo,M.A., Maxwell,L.J., Burls,A., Tugwell,P., and Wells,G.A. 2013. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Reference ID: 10	Niewłaściwa populacja
40	Lopez-Olivo,M.A., Amezaga,U.M., McGahan,L., Pollono,E.N., and Suarez-Almazor,M.E. 2015. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Reference ID: 11	Niewłaściwa populacja
41	Ma,C., Panaccione,R., Heitman,S.J., Devlin,S.M., Ghosh,S., and Kaplan,G.G. 2009. Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab (Structured abstract). Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 30: 977-986.	Niewłaściwa populacja
42	Ma,X., X. 2013. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). Biomedical Reports, 1(2): 177-184.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
43	Machado,M.A., Maciel,A.A., Lemos,L.L., Costa,J.O., Kakehasi,A.M., Andrade,E.I., Cherchiglia,M.L., and Acurcio,F.D. 2013. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (Provisional abstract). Revista Brasileira de Reumatologia, 53: 419-430.	Niewłaściwy język (hiszpański)
44	Makol,A.M. 2015. Rheumatoid vasculitis: An update. Current Opinion in Rheumatology, 27(1): 63-70.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
45	Maria,A.T.J. 2014. Adult onset still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. Autoimmunity Reviews, 13(11): 1149-1159.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
46	Mazza,J.R. 2010. Innovative uses of tumor necrosis factor alpha inhibitors. Dermatologic Clinics, 28(3): 559-575.	Niewłaściwy typ publikacji (nie przegląd systematyczny)
47	Mora Arias,T.T.A. 2010. Biological drugs in rheumatoid arthritis. Medicina Interna de Mexico, 26(3): 259-268.	Niewłaściwy język (hiszpański)
48	Moubax,K., V. 2010. Rheumatoid arthritis (RA) patients refractory to anti-TNF therapy: Deciding for another TNF-alpha-blocker or a drug with another mode of action? A literature review. Tijdschrift voor Geneeskunde, 66(23): 1115-1122.	Brak dostępu do pełnego tekstu
49	Murakami,M. and Nishimoto,N. 2011. The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid	Niewłaściwy typ publikacji (nie

	arthritis: current perspective. <i>Curr.Opin.Rheumatol.</i> , 23(3): 273-277.	przegląd systematyczny)
50	Murdaca,G.S. 2013. Use of leflunomide plus TNF-alpha inh bitors in rheumatoid arthritis. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 12(6): 801-804.	Brak dostępu do pełnego tekstu
51	Navarro,G., Taroumian,S., Barroso,N., Duan,L., and Furst,D. 2014. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums.	Niewłaściwa populacja
52	Navarro,S.F., Ariza,A.R., Hernandez,C.B., and Villanueva,I. 2005. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , Reference ID: 9	Niewłaściwa populacja
53	NHSC 2006 Tocilizumab (actemra) for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis: horizon scanning review	Niewłaściwa populacja
54	NICE 2007 Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis	Niewłaściwa populacja
55	NICE 2007 Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis	Niewłaściwa populacja
56	Nisar,M.K.O. 2013. Pulmonary complications of biological therapies in children and adults with rheumatic diseases. <i>Paediatric Respiratory Reviews</i> , 14(4): 236-241.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
57	Ogata,A.Y. 2013. IL-6 targeting strategy for rheumatoid arthritis. <i>Proteomics Research Journal</i> , 4(3): 211-249.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
58	Papagoras,C., V. 2010. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. <i>Autoimmunity Reviews</i> , 9(8): 574-582.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
59	Patel,A.M. and Moreland,L.W. 2010. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. <i>Drug Des Devel.Ther.</i> , 4: 263-278.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
60	Perdan-Pirkmajer,K., Praprotn k,S., and Tomsic,M. 2010. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. <i>Clin.Rheumatol.</i> , 29(12): 1465-1467.	Niewłaściwy typ publ kacji (opis przypadku)
61	Pichon,R.A., Augustovski,F., Alcaraz,A., Bardach,A., Ferrante,D., Garcia,M.S., Glujovsky,D., Lopez,A., Regueiro,A., and Colantonio,L. 2006. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis (Structured abstract).	Niewłaściwy język (hiszpański)
62	Pichon,R.A., Augustovski,F., Alcaraz,A., Bardach,A., Ferrante,D., Garcia,M.S., Glujovsky,D., Lopez,A., and Regueiro,A. 2006. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis (Structured abstract).	Niewłaściwy język (hiszpański)
63	Pichon,R.A., Augustovski,F., Garcia,M.S., Alcaraz,A., Glujovsky,D., Lopez,A., Rey,A.L., Bardach,A., Ciapponi,A., and Oubiña,M. 2013. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (Structured abstract).	Niewłaściwy język (hiszpański)
64	Pichon,R.A., Augustovski,F., Garcia,M.S., Alcaraz,A., Glujovsky,D., Lopez,A., Rey,A.L., Bardach,A., Ciapponi,A., and Oubiña,M. 2013. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (Structured abstract).	Niewłaściwy język (hiszpański)
65	Pichon,R.A., Augustovski,F., Garcia,M.S., Glujovsky,D., Lopez,A., Regueiro,A., Rey,A.L., Bardach,A., Aruj,P., Elorriaga,N., and Galante,J. 2010. Tocilizumab for rheumatoid arthritis (Structured abstract).	Niewłaściwy język (hiszpański)
66	Pires-de-Lemos,L.L., Oliveira,C.J., vila-Machado,M.A., Almeida,A.M., Barbosa,M.M., Kakehasi,A.M., Araujo,V.E., Guerra,A.G., and Assis,A.F. 2014. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review (Provisional abstract).	Niewłaściwa populacja
67	Poiroux,L.A. 2014. Medium-term safety of TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arthritis and Rheumatology</i> , Conference(var.pagings): October.	Niewłaściwa populacja
68	Puechal,X. 2013. L12. Rheumatoid arthritis vasculitis. <i>Presse Med</i> , 42(4 Pt 2): 527-530.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
69	Roberts,L.T. 2014. Efficacy of biologic medications in active rheumatoid arthritis: A systematic review. <i>Arthritis and Rheumatology</i> , Conference(var.pagings): October.	Brak dostępu do pełnego tekstu
70	Rosman,Z., Shoenfeld,Y., and Zandman-Goddard,G. 2013. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update.	Niewłaściwa populacja
71	Rosman,Z., Shoenfeld,Y., and Zandman-Goddard,G. 2013. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update.	Niewłaściwa populacja
72	Ruiz,G., V, Jobanputra,P., Burls,A., Cabello,J.B., Vela,C.P., Bort-Marti,S., and Kynaston-Pearson,F.J. 2014. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. <i>Cochrane Database Syst.Rev.</i> , 9: CD007649. Reference ID: 525	Niewłaściwa populacja
73	Sehgal,V.N., V. 2013. Leflunomide: Dermatologic perspective. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , 24(2): 89-95.	Niewłaściwa populacja
74	Shetty,A., Hanson,R., Korsten,P., Shawagfeh,M., Arami,S., Volkov,S., Vila,O., Swedler,W., Shunaigat,A.N., Smadi,S., Sawaqed,R., Perkins,D., Shahrara,S., and Sweiss,N.J. 2014. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. <i>Drug Des Devel.Ther.</i> , 8: 349-364.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
75	Singer,O. and G bofsky,A. 2011. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis: what is new in 2011? <i>Curr.Opin.Rheumatol.</i> , 23(3): 288-292.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
76	Singh,J.A., Beg,S., and Lopez-Olivo,M.A. 2010. Tocilizumab for rheumatoid arthritis.	Niewłaściwa populacja

	Cochrane Database Syst.Rev., (7): CD008331.	
77	Song,S.N. and Yoshizaki,K. 2015. Tocilizumab for treating rheumatoid arthritis: an evaluation of pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical efficacy. <i>Expert Opin.Drug Metab Toxicol.</i> , 11(2): 307-316.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
78	Statkute,L.R. 2010. Novel TNF antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> , 19(1): 105-115.	Brak dostępu do pełnego tekstu
79	Suarez,A.M., Ortiz,Z., Lopez,O.M., Moffett,M., Pak,C., Skidmore,B., Kimmel,B., Kallen,M., and Cox,V. 2007. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , 32.	Niewłaściwa populacja
80	Suehiro,R.M.A. 2010. Treatment with biologic agents in child and adolescent. <i>Revista Paulista de Pediatria</i> , 28(2): 227-236.	Niewłaściwy język (portugalski)
81	Summers,K.M. and Kockler,D.R. 2005. Rituximab treatment of refractory rheumatoid arthritis (Structured abstract). <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 39: 2091-2095. Reference ID: 284	Niewłaściwa populacja
82	Tanaka,T., Hishitani,Y., and Ogata,A. 2014. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. <i>Biologics</i> , 8: 141-153.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
83	Van Royen-Kerkhof,A., V. 2014. Biologic treatment of pediatric rheumatic diseases: Are we spoilt for choice? <i>Immunotherapy</i> , 6(1): 1-3.	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
84	Villeneuve E.Haraoui. 2010. To switch or to change classthe biologic dilemma in rheumatoid arthritis. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> , 6(5): 301-305. Reference ID: 3551	Niewłaściwy typ publ kacji (nie przegląd systematyczny)
85	Volkman,E.R., Agrawal,H., Maranian,P., and Furst,D.E. 2010. Rituximab for rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review (Structured abstract). <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics</i> , 2: 749-760.	Niewłaściwa populacja
86	Voulgari,P.V.D. 2014. Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 14(4): 549-561.	Brak dostępu do pełnego tekstu
87	Wiens,A., Correr,C.J., Venson,R., Grochocki,M.C., Otuki,M.F., and Pontarolo,R. 2009. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (Structured abstract). <i>Clinical Rheumatology</i> , 28: 1365-1373.	Niewłaściwa populacja
88	Zhou,Q., Zhou,Y., Chen,H., Wang,Z., Tang,Z., and Liu,J. 2014. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials (Provisional abstract).	Niewłaściwa populacja
89	Zintzaras,E., Dahabreh,I.J., Giannouli,S., Voulgarelis,M., and Moutsopoulos,H.M. 2008. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens (Structured abstract). <i>Clinical Therapeutics</i> , 30: 1939-1955.	Niewłaściwa populacja

9.4. Porównanie obowiązujących programów lekowych i projektu nowego program lekowego

OBOWIĄZUJĄCE		NOWY
LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)	LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW (RZS) O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06)	LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*
ŚWIADCZENIOBIORCY		
A. Kryteria kwalifikacji 1. Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 2. Do programu kwalifikuje się: 1) pacjentów z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu	1. Kryteria kwalifikacji: 1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Do terapii certolizumabem a bo tocilizumabem w ramach programu kwalifikuje się pacjentów z	1. Kryteria kwalifikacji: 1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma

<p>terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:</p> <p>a) w przypadku RZS przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu przez okres przynajmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia),</p> <p>b) w przypadku MIZS przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia).</p> <p>Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.</p> <p>Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana. U dzieci do 16 roku życia stosowana dawka metotreksatu powinna wynosić 10-20 mg/m² na tydzień (maksymalnie 25 mg/m² na tydzień).</p> <p>2) pacjentów z RZS i MIZS o agresywnym przebiegu choroby, w przypadku RZS stopień aktywności schorzenia określony jako DAS 28 większy niż 5,1, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie 2 badań lekarskich); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia RZS lekiem drugiej linii, w przypadku niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji pierwszoliniowego leku biologicznego;</p> <p>3) pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7;</p> <p>4) pacjentów z MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objema tymi cechami;</p> <p>5) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 1 – 4 postaciami RZS i MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:</p> <p>a) z zapaleniem błony naczyniowej oka,</p> <p>b) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla),</p> <p>c) z RZS powikłanym krieglobulinemią,</p> <p>d) z postacią skąpostawową</p>	<p>rozpoznanie RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w dawkach wskazanych w obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym (w tym terapii optymalnymi dawkami metotreksatu przez okres co najmniej 2 miesięcy):</p> <p>a) z ciężką postacią choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1 miesiąca. Ciężką postać choroby stwierdza się gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo – wartość DAS - większa niż 3,7, albo – wartość SDAI - większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), – z RZS powikłanym krieglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń; <p>3) Do terapii certolizumabem w ramach programu kwalifikują się również pacjenci poddani wcześniej leczeniu RZS w ramach programu lekowego inh bitorem TNF alfa innym niż certolizumab, u których:</p> <p>a) wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii lub</p> <p>b) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej albo kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS),</p> <p>- przy czym niedopuszczalne jest zastosowanie u danego pacjenta więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem w ramach programu kwalifikują się również pacjenci poddani wcześniej leczeniu RZS w ramach programu jednym lub dwoma inh bitorami TNF alfa, u których:</p>	<p>konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w dawkach wskazanych w obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym (w tym niepowodzenie terapii optymalnymi dawkami metotreksatu – także w postaci do podania podskórnego - przez okres co najmniej 2 miesięcy):</p> <p>a) z ciężką postacią choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1 miesiąca. Ciężką postać choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo – wartość DAS – większa niż 3,7, albo – wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), lub – z RZS powikłanym krieglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń. <p>3) Do terapii inh bitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL. – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki inhibitora TNF – alfa.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p>
---	--	--

<p>rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem,</p> <p>e) w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynującego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS i MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliximabu, adalimumabu, lub golimumabu do 6 miesięcy a w przypadku rytuksymabu do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.</p> <p>B. Zasady kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi</p> <p>1. RZS</p> <p>1.1. Leczeniem pierwszoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa.</p> <p>1.2. Leczeniem drugoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa lub rytuksymab. Rytuksymab jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.</p> <p>1.3. Leczeniem trzecioliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest rytuksymab.</p> <p>W ramach programu dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u jednego pacjenta.</p> <p>2. MIZS</p> <p>2.1 Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku adalimumabu - pacjenci w wieku 13 lat i powyżej; 2) w przypadku etanerceptu – pacjenci 	<ol style="list-style-type: none"> a) wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii lub b) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej a bo kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; 3) aktywne, ciężkie zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pierwotniakowe (w szczególności: gruźlica, WZW typu B lub C); 4) przebyte w okresie ostatnich trzech miesięcy infekcji, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) zapalenie wątroby, b) zapalenie płuc, c) odmiedniczkowe zapalenie nerek; 5) przebyte w okresie ostatnich dwóch miesięcy choroby wywołanej przez: <ol style="list-style-type: none"> a) wirus cytomegalii, b) Pneumocystis jiroveci (carini), c) Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie; 6) infekcja HIV; 7) umiarkowana lub ciężka niewydolność serca, płuc, nerek, wątroby; 8) choroby demielinizacyjne; 9) toczeń rumieniowaty układowy 10) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; 11) stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich pięciu lat; 12) aktywna przewlekła choroba wątroby; 13) inne okoliczności dyskwalifikujące do terapii daną substancją czynną leku biologicznego – wg decyzji lekarza prowadzącego; 14) aktywność AIAT lub AspAT przekraczająca pięciokrotnie górną granicę normy lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochnonnych mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$, lub liczba płytek krwi mniejsza od $50 \times 10^9/\mu l$ - w 	<ol style="list-style-type: none"> a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, u których: <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL. – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS), b) rytuksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki tocilizumabu. 5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, lub tocilizumabem, u których: <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL. – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS), 6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 4 leków biologicznych, w tym nie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa. 7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 8) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń przez okres leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki inhibitora TNF alfa albo do 3 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu, albo do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki rytuksymabu. <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w</p>
--	---	---

<p>powyżej 4 roku życia.</p> <p>C. Kryteria ponownego włączenia do programu</p> <p>Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (u chorych na RZS wzrost wartości DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2 w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, z tym że DAS 28 nie może być mniejsze niż 3,2, a DAS niż 2,4), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.</p> <p>Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p>D. Kryteria i warunki zamiany terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu leku - inhibitora TNF alfa i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną. Terapia pierwszoliniowa jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna. Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną częścią leku - inhibitora TNF alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapię wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania; u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach leczenia pierwszym zastosowanym lekiem (z uwzględnieniem ograniczeń wskazanych w pkt. B.2.1); wystąpienie nadwrażliwości na aktywną część leku biologicznego lub substancje pomocnicze; wystąpienie nadwrażliwości na część leku metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych 	<p>przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń przez okres leczenia i do 3 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu a bo do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki certolizumabu.</p> <p>3. Kryteria i warunki zamiany terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Zamiana terapii na leczenie inną substancją czynną możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> brak skuteczności terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem stwierdzony po 3 miesiącach, brak skuteczności terapii jakąkolwiek substancją czynną leku biologicznego stwierdzony po 6 miesiącach, wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim (wykonanym w związku z realizacją programu), przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego albo metotreksatu, gdy podawanie substancji czynnej leku biologicznego w monoterapii jest niedopuszczalne w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;. W zakresie terapii RZS w ramach programów lekowych, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa. Tocilizumab nie może być stosowany po innym leczeniu niż wymienione w ust.1 pkt 2 oraz ust.1 pkt 4; 	<p>programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> ciąża lub laktacja; nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; aktywne, ciężkie zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pierwotniakowe (w szczególności: gruźlica, WZW typu B lub C); przebycie w okresie ostatnich trzech miesięcy infekcji, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> zapalenie wątroby, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek; przebycie w okresie ostatnich dwóch miesięcy choroby wywołanej przez: <ol style="list-style-type: none"> wirus cytomegalii, Pneumocystis jiroveci (carini), Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie; infekcja HIV; umiarkowana lub ciężka niewydolność serca, płuc, nerek, wątroby; choroby demielinizacyjne; toczeń rumieniowaty układowy pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, od zakończenia leczenia której nie upłynęło co najmniej pięć lat, aktywna przewlekła choroba wątroby; inne okoliczności dyskwalifikujące do terapii daną substancją czynną leku biologicznego – wg decyzji lekarza prowadzącego. aktywność AIAT lub AspAT przekraczająca pięciokrotnie górną granicę normy lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochnonnych mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$, lub liczba płytek krwi mniejsza od $50 \times 10^3/\mu l$ - w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem <p>3. Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem ust. 5. pkt. 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> nie stwierdzenie po 3 miesiącach od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS $28 \leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, a bo SDAI ≤ 26; nie stwierdzenie po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji, lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie
---	--	--

<p>związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem;</p> <p>5) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa;</p> <p>6) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu.</p> <p>E. Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie ciąży, okres karmienia; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; 3) niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); 4) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy; 5) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia grzybicze; 6) udokumentowana infekcja HIV; 7) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; 8) stwierdzone choroby demielinizacyjne; 9) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; 10) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; 11) obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby. <p>F. Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku pacjentów z RZS: <ol style="list-style-type: none"> a) uzyskanie przez pacjenta niskiej 	<ol style="list-style-type: none"> 6) Certolizumab nie może być zastosowany po innym leczeniu niż wymienione w ust.1 pkt. 2 oraz ust. 1 pkt.3. <p>4. Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem ust. 6. pkt. 1 <p>5. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak osiągnięcia przez pacjenta co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 < 5,1 lub DAS <3,7, lub SDAI < 26 stwierdzony po 3 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej; 2) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby stwierdzony po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego. Niską aktywność choroby definiujemy jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) DAS 28 mniejszy lub równy 3,2 a bo b) DAS mniejszy lub równy 2,4, a bo c) SDAI mniejszy lub równy 11; 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj: stwierdzenie w trakcie kolejnych badań lekarskich zaostrzenia, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria niskiej aktywności choroby; 4) utrzymywanie się co najmniej niskiej aktywności choroby przez okres 12 miesięcy; 5) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek, b) zakażenie o ciężkim przebiegu, c) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, e) stwierdzenie choroby nowotworowej, f) inne, wymienione w przeciwskazaniach do udziału w programie; 6) leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku utrzymywania się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AIAT lub AspAT większej niż trzy razy powyżej górnej 	<p>w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 ≤ 3,2 albo DAS ≤2,4, a bo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 ≤ 2,6 albo DAS ≤1,6, a bo SDAI ≤ 3,3</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt lekarskich zaostrzenia, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe. 4) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną; 5) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek, b) zakażenie o ciężkim przebiegu, c) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, e) stwierdzenie choroby nowotworowej, f) inne, wymienione w przeciwskazaniach do udziału w programie; 6) leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku utrzymywania się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AIAT lub AspAT większej niż trzy razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności większej niż pięć razy powyżej górnej granicy normy. <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku biologicznego z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji nie było możliwe i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. Nawrót choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości: <ol style="list-style-type: none"> a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 a bo b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4, a bo c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11. Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby. 2) Do programu może być ponownie
---	---	---

<p>aktywności choroby, stwierdzonej w trakcie badania monitorującego, utrzymującej się przez okres przekraczający 6 miesięcy; miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS 28 mniejszy niż 3,2, w przypadku konieczności zastosowania użytego w programie wskaźnika DAS, miernikiem niskiej aktywności choroby jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS mniejszy lub równy 2,4; po tym okresie zaprzestaje się podawania pacjentowi leku biologicznego oraz wykonuje się badania zgodne z opisem programu, celem potwierdzenia wystąpienia niskiej aktywności choroby; w powyższej sytuacji, u pacjenta z niskim poziomem aktywności choroby lub w remisji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby; częstoczką preferowaną jest metotreksat,</p> <p>b) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po pierwszych 3 miesiącach terapii pierwszoliniowej lub innym lekiem - inhibitorem TNF alfa braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),</p> <p>c) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone po pierwszych 3 miesiącach terapii lekiem - inhibitorem TNF alfa, licząc od momentu zastosowania pierwszej dawki po ponownym włączeniu pacjenta do leczenia po zakończeniu okresu remisji (stwierdzenie braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2),</p> <p>d) w przypadku uprzedniego dokonania zmiany terapii pierwszoliniowej z powodu nieskuteczności po 3 miesiącach na inny lek - inhibitor TNF alfa - brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 3 miesiącach terapii braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),</p> <p>e) w przypadku zastosowania rytuksymabu brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 6 miesiącach od podania leku braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),</p> <p>f) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak</p>	<p>granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności większej niż pięć razy powyżej górnej granicy normy,</p> <p>6. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku biologicznego z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. Nawrót choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:</p> <p>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest nie mniejsza niż 3,2 albo</p> <p>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest nie mniejsza niż 2,4, albo</p> <p>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest nie mniejsza niż 11.</p> <p>Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>Do programu może być włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej, wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>	<p>włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>
--	---	--

<p>zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli,</p> <p>g) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none">- reakcja alergiczna na lek,- zakażenie o ciężkim przebiegu,- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,- pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,- stwierdzenie choroby nowotworowej. <p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologię krwi;2) OB;3) oznaczenie białka C-reaktywnego;4) obliczenie wartości wskaźn ka DAS 28 lub DAS. <p>2) w przypadku pacjentów z MIZS:</p> <ol style="list-style-type: none">a) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 6 miesiącach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze),b) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdym kolejnych 6 miesiącach terapii dalszego postępu efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych,c) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:<ul style="list-style-type: none">- reakcja alergiczna na lek,- zakażenie o ciężkim przebiegu,		
--	--	--

<p>- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, - wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, - stwierdzenie choroby nowotworowej.</p> <p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi; 2) OB; 3) białko C-reaktywne; 4) obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS. <p>Po 18 miesiącach utrzymywania się niskiej aktywności choroby należy rozważyć zaprzestanie terapii lekiem biologicznym. W powyższej sytuacji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat. Ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS, po zgłoszeniu i dokonaniu poprawnej rejestracji w aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>G. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie.</p>		
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie</p> <p>1.2 Etanercept należy podać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dorośli – w dawce 50 mg podskórnym co tydzień; 2) dzieci – w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnym 2 razy w tygodniu; po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej 	<p>Dawkowanie:</p> <p>Tocilizumab albo certolizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Powyższe leki podaje się z metotreksatem w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Inhibitory TNF alfa albo tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. 2) Rytuksymab należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia odbywa się nie wcześniej niż po ocenie skuteczności terapii po 180 dniach terapii. 3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (także w postaci do podania podskórnego) w maksymalnej zalecanej lub

<p>dawki tygodniowej raz w tygodniu, pod warunkiem utrzymywania się dotychczasowej skuteczności.</p> <p>1.3 Infl ksymbab należy podać w dawce 3 mg/kg masy ciała w infuzji dożylny w dniach 0, 14 i 42, a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tygodni).</p> <p>1.4 Rytuksymab należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii.</p> <p>Leczenie powyższymi lekami wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, etanercept i adalimumab może być podany jako monoterapia.</p> <p>1.5 Golimumab podaje się podskórnie w dawce 50 mg raz na miesiąc (± 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Leczenie golimumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana.</p> <p>Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych, nie zaleca się podawania golimumabu równocześnie z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni golimumabem powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p>		<p>tolerowanej przez chorego dawce. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu - adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną lub leflunomidem w optymalnych dawkach. W wyjątkowych sytuacjach adalimumab, certolizumab, etanercept, tocilizumab – można stosować w monoterapii.</p> <p>4) W ramach programu dopuszcza się modyfikację wypadającego terminu podania substancji czynnej leku biologicznego o ± 3 dni.</p> <p>5) U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <p>a) stwierdzenie umiarkowanej aktywności choroby po 3 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej – dotyczy terapii inhibitorem TNF alfa a bo tocilizumabem,</p> <p>b) stwierdzenie wystąpienia remisji (lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji nie było możliwe) po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej</p> <p>c) utrzymywanie się remisji (lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii nie było możliwe) w trakcie kolejnych wizyt monitorujących.</p>
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy – u pacjentów z RZS; 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu; 10) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; 11) obecność antygenu HBS; 12) przeciwciała anti-HCV; 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP jeżeli RF jest nieobecny; 2) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) kreatynina w surowicy; 8) białko C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu; 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) antygen HBS; 12) przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie 	<p>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP jeżeli RF jest nieobecny – kiedykolwiek w przeszłości; 2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon 3) obecność antygenu HBS; 4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 7) EKG z opisem; 8) u kobiet: badanie ginekologiczne, mammograficzne lub USG piersi.

<p>13) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>14) stężenie elektrolitów w surowicy;</p> <p>15) stężenie immunoglobulin w surowicy u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>16) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją);</p> <p>17) EKG z opisem;</p> <p>18) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS w RZS, w odstępie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>19) u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <p>1) u pacjentów z RZS po 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki terapii pierwszoliniowej należy oznaczyć:</p> <p>a) morfologię krwi,</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB),</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS;</p> <p>2) u pacjentów z RZS w przypadku zastosowania terapii drugiej linii inhibitorem anty TNF alfa po kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki leku drugiej linii należy oznaczyć:</p> <p>a) morfologię krwi,</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB),</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>W przypadku stosowania rytuksymabu w 180 dniu (+/- 14 dni) od podania każdej kolejnej dawki należy wykonać badania laboratoryjne jak w punkcie 2.2. – monitorowanie leczenia oraz dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>W przypadku stosowania rytuksymabu w 180 dniu od podania pierwszej dawki należy ponadto zbadać stężenie immunoglobulin w surowicy oraz wykonać badanie EKG.</p>	<p>PCR HCV metodą ilościową);</p> <p>13) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>15) EKG z opisem;</p> <p>16) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, w odstępie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>17) u kobiet - badanie ginekologiczne lub mammograficzne, lub USG piersi.</p> <p>18) u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) W celu monitorowania skuteczności leczenia należy - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (±14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego - oznaczyć/określić:</p> <p>a) odczyn Biernackiego (OB),</p> <p>b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>c) wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI;</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana, wymienione wyżej badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni).</p> <p>2) W przypadku zastosowania terapii z użyciem certolizumabu - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (±14 dni) od podania pierwszej dawki leku - należy wykonać następujące badania:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) AspAT, AIAT,</p> <p>c) kreatynina w surowicy.</p> <p>Jeżeli terapia certolizumabem jest kontynuowana powyższe badania należy powtarzać po każdym 180 dniach (± 14 dni).</p> <p>3) W przypadku zastosowania terapii z użyciem tocilizumabu - po 60 dniach (± 14 dni), 120 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 14 dni) od podania pierwszej dawki – należy oznaczyć:</p> <p>a) aktywność AspAT i AIAT</p> <p>b) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów</p> <p>c) morfologię krwi z rozmazem</p> <p>d) płytki krwi (PLT);</p> <p>e) stężenie kreatyniny w surowicy,</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii</p>	<p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc przed kwalifikacją:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochnonnych i limfocytów;</p> <p>2) płytki krwi (PLT);</p> <p>3) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>5) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</p> <p>6) kreatynina w surowicy;</p> <p>7) białko C-reaktywne (CRP);</p> <p>8) badanie ogólne moczu;</p> <p>9) stężenie immunoglobulin w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>10) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI w odstępie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>11) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (±14dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>a) morfologię krwi,</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB),</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy</p> <p>e) AspAT i AIAT</p> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii tocilizumabem:</p> <p>a) po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (±14dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>– odczyn Biernackiego (OB),</p> <p>– stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>– wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI;</p> <p>b) po 60 dniach (± 14 dni), 120</p>
---	--	---

<p>Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p> <p>3) w przypadku chorych na MIZS po 180 dniach od początku terapii należy:</p> <p>a) oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologię krwi, - odczyn Biernackiego (OB), - stężenie białka C-reaktywnego (CRP), - stężenie kreatyniny w surowicy, <p>b) dokonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - określenia liczby zajętych stawów, - określenia liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości, - oceny aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali VAS, - oceny ogólnego samopoczucia przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS. <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>	<p>tocilizumabem, badanie aktywności AspAT i AIAT należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (± 14 dni). Pozostałe badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni).</p> <p>4) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej i EKG z opisem</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. 	<p>dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywność AspAT i AIAT - profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - morfologię krwi z rozmazem - płytki krwi (PLT); - stężenie kreatyniny w surowicy, <p>W przypadku kontynuowania terapii, badanie aktywności AspAT i AIAT powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (± 14 dni). Pozostałe, wymienione w pkt 2a) i 2b), badania powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni).</p> <p>3) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (± 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, b) odczyn Biernackiego (OB), c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie kreatyniny w surowicy e) AspAT i AIAT f) stężenie immunoglobulin w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni).</p> <p>4) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG, RTG klatki piersiowej oraz badanie na obecność antygenu HIV HBV i przeciwciał anti-HCV, jeżeli poprzedni wynik był negatywny.</p> <p>5) U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV raz na 6 miesięcy wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w
--	---	--

		formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

*ze względu na to, że raport dotyczy RZS, w tabeli zostały podane części dotyczące jedynie tej jednostki chorobowej.