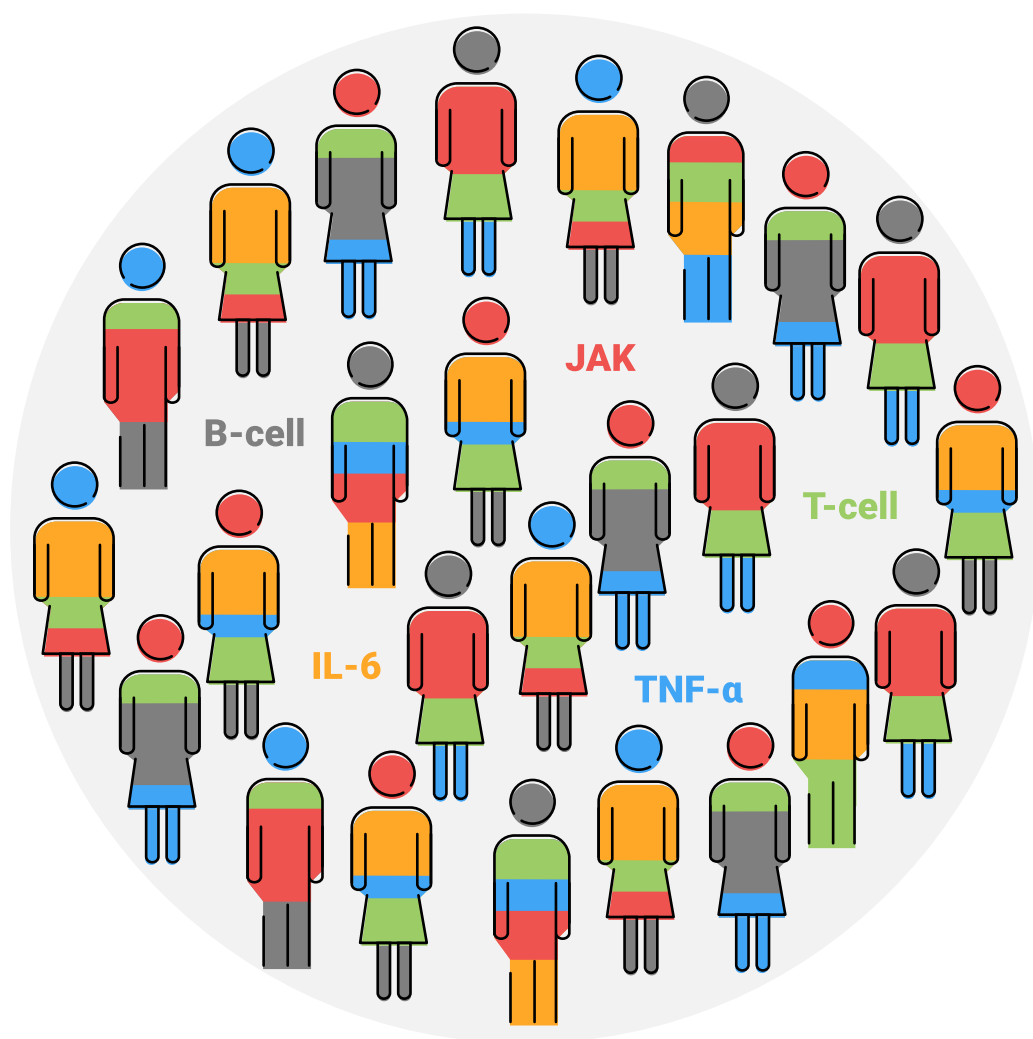




RAPORT

Optymalizacja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów Personalizacja kluczem do poprawy efektywności terapii

IZABELA OBARSKA
MARCIN STAJSZCZYK

RAPORT WYDANY PRZEZ



HealthCare System Navigator Sp. z o.o.

Warszawa 03-938

ul. Zwycięzców 40/42

tel. +48 692 455 377

www.hcsnavigator.pl

biuro@hcsnavigator.pl

PARTNERZY RAPORTU



Autorzy raportu: Izabela Obarska, Marcin Stajszczyk

Redakcja: Izabela Obarska, Marcin Stajszczyk, Paulina Sztajnert

Stan prawny na 1 września 2019 r.

Wydanie I

ISBN 978-83-955345-1-5

Cytowanie raportu: Obarska I, Stajszczyk M. Raport. Optymalizacja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Personalizacja kluczem do poprawy efektywności terapii. HealthCare System Navigator, Warszawa 2019, ISBN 978-83-955345-1-5

© Wydawcą raportu jest firma HealthCare System Navigator Sp. z o.o.

Raport powstał przy wsparciu Eli Lilly Polska Sp. z o.o. oraz Pfizer Polska Sp. z o.o. Treść publikacji odzwierciedla stanowisko autorów. Partnerzy raportu nie ingerowali w jego zawartość merytoryczną.

Wszelkie prawa zastrzeżone. HealthCare System Navigator Sp. z o.o. oraz autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje, które zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania. Niniejszy raport objęty jest prawami autorskimi. Kopiowanie i powielanie oraz wykorzystywanie w takiej formie części lub całości raportu, w tym wykresów i tabel zawartych w publikacji, na jakimkolwiek polu eksploatacji bez pisemnej zgody wydawcy i autorów zabronione.

PATRONAT

konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii
prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne



Ogólnopolska Federacja Stowarzyszeń Reumatyków „REF”



Kampania edukacyjna „RZS nie rezygnuj”

RZS NIE REZYGNUJ

PATRONAT MEDIALNY

mZdrowie.pl

medycyna praktyczna



TERMEDIA

mZ
menedżer zdrowia

KURIER MEDYCZNY
menedżer zdrowia

PULS
Medycyny

ISB
ZDROWIE

Med
express.pl

S
SŁUŻBA
ZDROWIA

Autorzy raportu



Izabela Obarska

absolwentka Wydziału Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego, studiów podyplomowych w zakresie prawa medycznego i bioetyki oraz zarządzania sferą usług medycznych, naczelnik Wydziału Gospodarki Lekami w Małopolskim Oddziale Wojewódzkim NFZ w latach 2011–2015, dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji w Ministerstwie Zdrowia w latach 2016–2017, obecnie ekspert systemu ochrony zdrowia w zakresie polityki lekowej, refundacji i dostępności rynkowej oraz wykładowca w Centrum Szkolenia Podyplomowego Uczelni Łazarskiego, współautor raportów: *Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych* ([link do raportu](#)) oraz *Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce* ([link do raportu](#)).



dr n. med. Marcin Stajszczyk

kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu, przewodniczący Komisji ds. Programów Lekowych i Polityki Zdrowotnej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, członek grupy roboczej konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii, członek Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, współautor kilkudziesięciu publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych, współautor raportów: *Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych* ([link do raportu](#)) oraz *Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce* ([link do raportu](#)).

Spis treści

Komentarze ekspertów	6
Opinie pacjentów	13
Epidemiologia i etiologia reumatoidalnego zapalenia stawów	21
Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów	26
Rekomendacje terapeutyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów	29
Personalizacja leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów	38
Inhibitory kinaz janusowych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ...	44
Dostępność do innowacyjnego leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów w Polsce	61
Realizacja i finansowanie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów w programie lekowym	65
Potencjał inhibitorów kinaz janusowych	83
w reumatoidalnym zapaleniu stawów	83
Podsumowanie	93
Spis wykresów i tabel	97
Piśmiennictwo	101



Komentarze ekspertów



prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko

konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii,
Prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego,
kierownik Kliniki Reumatologii, Chorób Wewnętrznych,
Geriatricii i Immunologii Klinicznej Szpitala
Uniwersyteckiego w Szczecinie

W ostatnich dekadach dokonał się ogromny postęp w leczeniu zapalnych chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wynika on z poprawy skuteczności leczenia klasycznymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz z dostępności do coraz większej liczby innowacyjnych terapii. Celem leczenia RZS jest remisja kliniczna lub mała aktywność choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest mało prawdopodobne. Cel powinien zostać osiągnięty w ciągu 6 miesięcy z zastrzeżeniem, że leczenie należy zmodyfikować lub zmienić, jeżeli nie stwierdza się poprawy po 3 miesiącach (ang. *treat to target*, T2T).

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR u pacjentów z RZS pierwszą linię terapii stanowi metotreksat, a w przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji – leflunomid, sulfasalazyna i leki antymalaryczne. Brak uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby za pomocą terapii klasycznych jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych albo syntetycznych leków celowanych, czyli inhibitorów kinaz janusowych (JAK).

Inhibitory JAK to nowa grupa leków doustnych, których mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności enzymów niezbędnych do aktywności m.in. licznych cytokin prozapalnych zaangażowanych w patogenezę RZS. Inhibitory JAK wykazują bardzo zbliżoną skuteczność do terapii biologicznych. Charakteryzują się szybkim początkiem działania, ale też krótkim okresem półtrwania, co pozwala szybko odwrócić ich działanie, jeśli wymagają tego względy bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do leków biologicznych nie są one immunogenne, nie generują produkcji autoprzeciwciał. Generalnie zaleca się ich stosowanie w skojarzeniu z metotreksatem, ale u pacjentów, którzy z różnych względów nie mogą go stosować, inhibitory JAK podajemy w monoterapii z porównywalną skutecz-

nością, jak wynika z badań klinicznych. Ze względu na odmienny metabolizm baricytynibu i tofacytynibu mogą one znaleźć dodatkowo zastosowanie w różnych grupach chorych.

Heterogeniczność RZS zarówno na poziomie dominujących mechanizmów rozwoju choroby, jak i na poziomie objawów klinicznych, w tym chorób współistniejących, nakazuje personalizację w postępowaniu z chorym w praktyce klinicznej. Daje ona większą szansę na uzyskanie i utrzymanie celu leczenia, a także pozwala uniknąć wielu potencjalnych działań niepożądanych różnych leków.

Profil bezpieczeństwa baricytynibu i tofacytynibu jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa leków biologicznych z wyjątkiem zwiększonego ryzyka rozwoju pólpaśca. W trakcie terapii baricytynibem i tofacytynibem obserwuje się także u części chorych wzrost stężenia cholesterolu LDL i HDL, jak u leczonych tocilizumabem, ale ich stosunek nie ulega zmianie i nie wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W przypadku wzrostu stężenia cholesterolu LDL należy wdrożyć leczenie hipolipemizujące.

Pewne obawy budzi potencjalnie zwiększone ryzyko żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ), w tym zatoru płucnego, u pacjentów stosujących inhibitory JAK. Związek pomiędzy występowaniem RZS i ŻChZZ jest powszechnie znany. Zator płucny i zakrzepicę żył głębokich stwierdza się u chorych z RZS ok. dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Do dzisiaj nie stwierdzono znamiennej częstszego występowania tych powikłań u pacjentów z RZS leczonych baricytynibem i tofacytynibem w zarejestrowanych dawkach. U pacjentów stosujących większe dawki inhibitorów JAK ryzyko ŻChZZ może być wyższe i jest to przedmiotem toczących się badań klinicznych. Pomimo braku jednoznacznych dowodów podczas leczenia baricytynibem lub tofacytynibem aktualnie zaleca się zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka ŻChZZ, bądź rozważyć inne terapie. W praktyce może dotyczyć to przede wszystkim chorych z dziedzicznymi zaburzeniami krzepnięcia krwi lub zakrzepami w wywiadzie, a także pacjentek przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne oraz hormonalną terapię zastępczą. Inne czynniki mogące zwiększać ryzyko zakrzepów w płucach, w tym wiek, otyłość, palenie tytoniu lub unieruchomienie, powinny być również brane pod uwagę. Zgodnie z zaleceniami nie należy przekraczać zarejestrowanych dawek inhibitorów JAK podczas leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Ze względów bezpieczeństwa lekarze i pacjenci powinni mieć możliwość zmniejszenia dawki leku w pewnych sytuacjach klinicznych. Zmniejszenie dawki inhibitora JAK może być także skuteczną strategią leczenia u pacjentów z utrzymującą się remisją choroby.



prof. dr hab. n. med. Sławomir Jeka

kierownik Katedry i Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy, pracownik naukowy Collegium Medicum UMK w Toruniu, założyciel, Prezes i wiceprezes Sekcji Badań Obrazowych Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Prezes i wiceprezes Kujawsko-Pomorskiego Oddziału PTR, członek Zarządu Głównego PTR, były wieloletni konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii województwa kujawsko-pomorskiego

W celu prowadzenia efektywnego leczenia i uniknięcia powikłań w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) wprowadzono strategię terapii T2T (ang. *treat to target*). Założenia T2T stawiają na osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby najlepiej w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a gdy jest to niemożliwe, nie później niż w ciągu 6 miesięcy leczenia. Ze względu na heterogeniczność choroby pacjenci wymagają dostępu do różnych leków o różnych mechanizmach działania.

W ostatnich latach dokonał się olbrzymi postęp w leczeniu RZS. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami na pierwszym miejscu zalecane są klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, a zwłaszcza metotrekast i glikokortykosteroidy, następnie zaś biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby oraz celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby. Wytyczne EULAR uzależniają sposób leczenia chorych z RZS od stopnia aktywności choroby, oceny jakości życia pacjenta oraz obecności niekorzystnych czynników prognozy choroby i rokowania.

W Polsce w ramach programów lekowych dostępne są inhibitory TNF-alfa, inhibitor IL-6, rytuksymab oraz od września br. dwa inhibitory kinaz janusowych, tj. tofacytynib i baricytynib. Jest to kolejna grupa leków od niedawna stosowanych do leczenia RZS, choć odkryta już w latach 80. XX w. Są to drobnocząsteczkowe, syntetyczne leki o całkowicie odmiennym mechanizmie działania niż leki biologiczne. Enzymy, które są hamowane przez nowe leki, biorą udział w przekazywaniu informacji z receptorów zlokalizowanych w błonie komórkowej do wnętrza komórki. Zablokowanie tego mechanizmu redukuje działanie wielu cytokin prozapalnych istotnych dla rozwoju RZS i jego powikłań.

Leki biologiczne, a zwłaszcza najczęściej stosowane leki z grupy inhibitorów TNF-alfa, mają wiele ograniczeń i przeciwwskazań, dlatego dostępność do inhibitorów kinaz janusowych może pozwolić na osiągnięcie celu terapii większej liczbie pacjentów z RZS. Indywidualizacja terapii, szczególnie u pacjentów ze współwystępowaniem innych schorzeń, jest niezbędna, jeśli chcemy, żeby leczenie było bezpieczne i pozwoliło na uzyskanie maksymalnego efektu klinicznego.

Inhibitory kinaz JAK charakteryzują się stosunkowo dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa, co zostało określone na podstawie badań klinicznych oraz danych z codziennej praktyki lekarskiej. Profil bezpieczeństwa jest zbliżony do leków biologicznych, natomiast skuteczność niejednokrotnie od nich wyższa. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: nudności, bóle głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych. Stosowanie inhibitorów kinaz JAK jest związane ze zwiększoną częstością zakażeń, zwłaszcza z reaktywacją wirusa ospy wietrznej i półpaśca, na co należy zwrócić uwagę w praktyce.

Dotychczasowe wyniki badań nie wskazują na zwiększone ryzyko nowotworzenia u pacjentów leczonych inhibitorami JAK. W odróżnieniu od leków biologicznych nie mają one istotnych ograniczeń w przypadku pacjentów z niewydolnością serca. Podczas ich stosowania pacjenci nie muszą się obawiać reakcji alergicznych związanych z podaniem leku. Z uwagi na budowę chemiczną nie są immunogenne i leczenie nimi nie wiąże się z ryzykiem powstawania autooprzeciwciał. Dla wielu pacjentów bardzo ważne jest to, że podawane są doustnie, co eliminuje dodatkowy stres pewnej grupy chorych przed iniekcjami. W praktyce działają bardzo szybko, prowadząc do ustąpienia ważnych dla chorych objawów często już po upływie paru tygodni.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR inhibitory kinaz JAK mogą być stosowane u pacjentów po niepowodzeniu leczenia dwoma klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, na równi z inhibitorami TNF-alfa lub tocilizumabem. W przypadku obecności niekorzystnych czynników prognostycznych mogą być stosowane już po niepowodzeniu jednego leku klasycznego, najczęściej metotreksatu. Również rekomendacje ACR uwzględniają możliwość zastosowania tofacytynibu i baricytynibu u pacjentów z ustalonym RZS po niepowodzeniu klasycznych leków modyfikujących. Inhibitory JAK rekomendowane są także po nieskuteczności lub w przypadku nietolerancji leków biologicznych. Dostępność do coraz szerszej grupy leków o różnych mechanizmach działania wychodzi naprzeciw rekomendacjom, które wyraźnie podkreślają różnorodność reumatoidalnego zapalenia stawów i wynikającą z niej konieczność indywidualnego podejścia do leczenia każdego pacjenta.



dr hab. n. med. Bogdan Batko

konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii województwa małopolskiego, ordynator Oddziału Reumatologii Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie, członek Prezydium Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, członek Zarządu Małopolskiego Oddziału PTR

Ze względu na złożony patomechanizm reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), heterogenny obraz kliniczny oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie, istnieje potrzeba dostosowanej do każdego pacjenta, skrojonej na miarę terapii. Efektywna kontrola przebiegu choroby jest możliwa dzięki dostępności leków modyfikujących przebieg choroby o różnym mechanizmie działania, takich jak leki syntetyczne: metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna, leki biologiczne, czyli inhibitory TNF-alfa, tocilizumab, abatacept, rytuksymab oraz tzw. celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby – inhibitory kinaz janusowych (JAK).

Baricytynib i tofacytynib, należące do inhibitorów JAK, to najmłodsza grupa leków wyróżniająca się doustną formą podania i odmiennym niż leki biologiczne mechanizmem działania. W badaniach z randomizacją potwierdzono skuteczność tej grupy leków w różnych subpopulacjach chorych zarówno w terapii skojarzonej z MTX, jak i w monoterapii. Zgodnie z zaleceniami EULAR w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX lekami preferowanymi do stosowania w monoterapii są aktualnie inhibitory JAK lub tocilizumab. Ponadto wyniki badań klinicznych wskazują na co najmniej porównywalną skuteczność inhibitorów JAK do adalimumabu, a obserwacje z praktyki klinicznej pozwalają na wyciągnięcie podobnych wniosków w odniesieniu do innych leków biologicznych.

Z racji chemicznej struktury baricytynib i tofacytynib nie wykazują immunogenności, która może potencjalnie negatywnie wpływać na efekty leczenia. Inhibitory JAK charakteryzuje krótki, kilkugodzinny okres półtrwania – to również korzystna cecha leku, jeśli jest konieczna szybka jego eliminacja, np. przed zabiegiem operacyjnym. W przy-

padku pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek możliwe jest również stosowanie jednego z inhibitorów JAK – tofacytynibu, choć zalecane jest zmniejszenie dawki leku. Obserwacje kliniczne potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa nowej grupy leków. W trakcie ich stosowania należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zakażeń, szczególnie infekcji *Herpes zoster*.

Wybór optymalnej strategii terapeutycznej powinien uwzględnić wielochorobowość towarzyszącą pacjentom z RZS. Obecność chorób współistniejących rośnie wraz z wiekiem, czasem trwania choroby i aktywnością oraz wpływa zarówno na strategię leczenia, jak i na uzyskiwane wyniki w zakresie aktywności choroby, sprawności funkcjonalnej i jakości życia pacjentów. Wyniki dużych badań kohortowych wskazują, że odsetek pacjentów z remisją lub małą aktywnością choroby zmniejsza się wraz z liczbą chorób współistniejących, przy czym choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą grupą towarzyszącą RZS i mogą kształtować szczególnie „trudny-do-leczenia” fenotyp kliniczny (ang. *difficult-to-treat*). Duży odsetek pacjentów z RZS, zwłaszcza jeśli choroba pozostaje aktywna, rozwija śródmiąższową chorobę płuc, co stanowi przeciwwskazanie lub co najmniej nakazuje zachowanie szczególnej ostrożności w trakcie stosowania części klasycznych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Dotychczasowe wyniki badań pokazują, że inhibitory JAK mogą stanowić bezpieczną grupę leków w tej populacji chorych, ale wymaga to potwierdzenia i dalszych obserwacji.

Warunkiem uzyskania długoterminowej remisji lub co najmniej małej aktywności choroby jest również odpowiednie stosowanie się pacjentów do zaleceń terapeutycznych. Uszanowanie preferencji chorego, dotyczącej drogi podania leku, może przyczynić się do lepszych efektów terapii. Bardzo ważna jest również adherencja lekarzy względem rekomendacji, istnieją bowiem doniesienia wskazujące, że często nie intensyfikują oni leczenia u pacjentów z aktywnym RZS pomimo wyraźnych wskazań. W polskich warunkach jednym z powodów takiego postępowania mogą być ograniczenia związane z terapią chorych w programach lekowych. W przypadku ograniczonej liczby dostępnych leków i braku możliwości powrotu do danej terapii po jej odstawieniu lekarze bardzo ostrożnie podejmują decyzję o zmianie leczenia. Dostęp do wielu leków o różnych mechanizmach działania może tę sytuację zmienić i pozwolić na szybkie znalezienie najlepszej dla chorego opcji terapeutycznej. Należy jednak pamiętać, że skuteczność kliniczna większości leków jest ograniczona w czasie, dlatego dostępność do coraz nowszych i efektywnych terapii może pozwolić również na utrzymanie stanu remisji klinicznej w długim horyzoncie czasowym, optymalnie przez całe życie pacjenta.



Opinie pacjentów



mgr Jolanta Grygielska

Prezes Ogólnopolskiej Federacji Stowarzyszeń Reumatyków „REF”, Prezes Zarządu Głównego Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków im. Hanki Żechowskiej, członek Stałego Komitetu EULAR PARE w latach 2004–2009 oraz 2012–2016

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, a więc związaną z nieprawidłowym działaniem układu odpornościowego. Podobnie jak inne choroby autoimmunologiczne, np. cukrzyca typu I czy stwardnienie rozsiane, może zaatakować w każdym wieku. RZS jest chorobą przewlekłą, obecnie nieuleczalną i postępującą aż do ograniczenia sprawności.

Zachorowanie na RZS zawsze zmienia dotychczasowe życie. Towarzyszące chorobie objawy, takie jak: ból, obrzęk stawów, notoryczne zmęczenie, sztywność poranna i skłonności do depresji, stanowią ogromny problem dla samych chorych i ich najbliższych. Objawy kliniczne, postępująca destrukcja stawów i powikłania narządowe choroby zmuszają chorego do podejmowania decyzji życiowych, przed jakimi nie stanie osoba zdrowa. Jest to problem zdobycia wykształcenia, rozpoczęcia lub kontynuacji pracy zawodowej, posiadania rodziny, zwłaszcza dzieci, a nawet kontynuacji dotychczasowych zainteresowań.

Z perspektywy 30 lat widać ogromny postęp medycyny i zmianę podejścia do pacjenta i procesu leczenia RZS. Obecnie leczenie zaczyna się od zastosowania klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby nawet na bardzo wczesnym etapie diagnozy. Celem takiego podejścia jest zatrzymanie postępu choroby, na ile to możliwe, w początkowym jej okresie.

Problemem pozostają opóźnienia diagnostyczne, które zmniejszają szansę na zatrzymanie postępu choroby. Choroby reumatyczne nadal kojarzą się ze starszym wiekiem, a więc zapalenie stawów stawia się na równi z chorobą zwyrodnieniową stawów. Określenie „jestem za młody na reumatyzm” często towarzyszy młodym, u których pojawiają się pierwsze objawy RZS. Opinia ta pokutuje również wśród części lekarzy podstawowej

opieki zdrowotnej, stąd chory w pierwszej kolejności zamiast do reumatologa trafia najczęściej do ortopedy. Czas nieubłaganie płynie, a choroba postępuje.

Właściwa diagnoza i szybkie podjęcie leczenia przez reumatologa dają szansę na normalne życie. Terapia RZS od samego początku musi być prowadzona kompleksowo. To nie tylko farmakoterapia, lecz także zmiana stylu życia wspomagana przez specjalistów, m.in. odpowiednia aktywność fizyczna, właściwe żywienie, umiejętność gospodarowania energią życiową i radzenia sobie z emocjami. Ważne są również inne metody leczenia, jak fizjoterapia i psychoterapia, oraz zastosowanie ergonomicznych rozwiązań w domu i w pracy zmniejszających ograniczenia sprawności. W procesie leczenia muszą być brane pod uwagę choroby współistniejące, zarówno te poprzedzające RZS, jak i pojawiające się już w trakcie chorowania, oraz metody ich leczenia.

Bardzo ważne jest wzajemne zaufanie pacjenta i lekarza. Pacjent na każdym etapie choroby powinien mieć świadomość, że w przypadku niezadowalającej skuteczności leczenia czy przewagi działań niepożądanych nad efektami terapeutycznymi jest dostępna kolejna opcja. Pacjent powinien także wziąć odpowiedzialność za własne zdrowie i życie z przewlekłą chorobą.

Leczenie RZS powinno być stale kontynuowane, po zaprzestaniu terapii objawy bowiem powracają. Dzięki postępowi medycyny proces zapalny można skutecznie wygasić na coraz wcześniejszym etapie jego powstawania. Wymaga to jednak stosowania się do zaleceń lekarza, stałej kontroli efektów leczenia i eliminowania skutków ubocznych terapii oraz wspomagania jej zdrowym stylem życia. Większość leków stosowanych u chorych z RZS obniża odporność, o czym również należy pamiętać.

Terapia powinna być dostosowana do potrzeb i możliwości pacjenta. Chorzy mają różne preferencje, prowadzą inny tryb życia, mają odmienną sytuację rodzinną i zawodową. Najlepszym rozwiązaniem byłoby skuteczne leczenie podstawowym lekiem modyfikującym przebieg choroby, czyli metotreksatem. Niestety, część chorych, pomimo stosowania leku raz w tygodniu, przez kolejne 2–3 dni cierpi z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Pewnym rozwiązaniem jest zastosowanie metotreksatu w postaci podskórnej, która nie zawsze jednak eliminuje skutki uboczne. Problemem dla niektórych pacjentów może być z kolei samodzielne wykonywanie zastrzyków. W przypadku braku skuteczności lub przy zbyt dużej uciążliwości terapii lekarz ma do dyspozycji inne leki lub może zastosować leczenie skojarzone, łącząc dwa leki modyfikujące przebieg choroby.

Dużym osiągnięciem było pojawienie się na przełomie wieków biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, a ok. 10 lat później leków biopodobnych, które odznaczają się dużą skutecznością. W Polsce dostępne są u pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby przy administracyjnym ograniczeniu stosowania do 18 miesięcy w jednym cyklu. Część z tych leków jest podawana we wlewach dożylnych, czyli kroplówkach, a więc wymaga warunków szpitalnych, część w ampułko-strzykawkach do samodzielnego podawania w domu, ale i w tym przypadku odbiór leku następuje w szpitalu. Ponadto nie każdy potrafi zrobić sobie zastrzyk, nawet przy użyciu wygodnej strzykawki. Wszystkie leki biologiczne wymagają przechowywania w lodówce, co może być problemem dla osób często podróżujących.

Ostatnimi lekami, które weszły do leczenia w RZS, są inhibitory kinaz janusowych, dostępne od września tego roku w programie lekowym w Polsce. Są to syntetyczne celowane leki modyfikujące przebieg choroby w postaci tabletek do codziennego stosowania. Dają one duże nadzieje chorym, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło odpowiednich efektów terapeutycznych. Postać leku jest wygodniejsza niż wlewy i zastrzyki oraz nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leczenie RZS, z uwagi na stałą konieczność łączenia terapii z codziennym życiem, musi być prowadzone świadomie zarówno przez lekarza, jak i pacjenta. Pacjent powinien wiedzieć, kiedy należy, a kiedy można pominąć dawkę leku w związku z sytuacją zdrowotną i osobistą. Powinien być również świadomy co do możliwych następstw zaprzestania terapii lub jej samodzielnej zmiany.

Personalizacja leczenia nie jest przywilejem, a wymogiem w procesie spowalniającym proces przewlekłej choroby, która zagraża niepełnosprawnością. To lekarz wraz z pacjentem powinien decydować o podejmowanych metodach leczenia, biorąc pod uwagę nie tylko aspekty kliniczne, lecz także osobiste potrzeby i preferencje chorego.



Dominika Pawlas

fotograf, senior graphic designer,
motion designer

Historia pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Siedzę właśnie w malutkiej kawiarence w centrum Warszawy. Celebruję nie życie, ale – dane mi chwile. Bez bólu, bez łez, bez pretensji do świata albo do Boga. O tak, Ten to się ode mnie nasłuchał... Że jak tak można? Czy mało kłód życie rzucało mi pod nogi, żeby teraz jeszcze to? Magiczne trzy litery, dudniące w uszach jak wyrok niepełnosprawności. RZS. Dla niewtajemniczonych – reumatoidalne zapalenie stawów.

Ale siedem lat temu, kiedy to wszystko się zaczęło, czułam się, jakby nastąpił koniec świata. Leżałam przykuta do łóżka i nie mogłam wstać. Dlaczego to tak boli? – płakałam. Byłam więźniem swojego ciała. Miałam właśnie zacząć nowe życie, ale nie tak je sobie przecież wyobrażałam! Wtulałam się w mojego kota. Zakrywałam kołdrą przed światem. Nie chciałam wstać, nie chciałam żyć. Rankami czołgałam się do toalety. Moje człowieczeństwo zostało poniżone. Zostałam sprowadzona do parteru, dosłownie i w przenośni. Gdy mój stan zaczął się gwałtownie pogarszać, wiedziałam, że muszę szybko reagować. W grę nie wchodziła zatem opcja leczenia na koszt NFZ. Bałam się, że nie zdążę, kolejki do lekarzy są zbyt długie. Rozpoczęłam leczenie prywatnie. Wykonałam mnóstwo badań, by w pełni rozeznać się w sytuacji. A ta zmieniała się z dnia na dzień. To była równia pochyła. Szpilki zamieniłam na wygodne kapcie. Spodnie na spódnice – nie mają guzików, więc łatwiej się je wkłada. Najchętniej jednak przemieszczałam się w ciepłym, fioletowym szlafroku. Chodzeniem bym tego nie nazwała.

Zostało włączone leczenie standardowe – metotreksat i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Przeszłam chyba przez wszystkie postaci leków – od doustnych po czopki. Nie działały. Nawet najmniejsze czynności były dla mnie wyzwaniem. Odkręcenie kranu,

ubranie się, wyjście z wanny, trzymanie kubka z herbatą. Moje biedne dłonie! Kiedyś sprawne, prawie jak dłonie pianistki, w aktywnej chorobie wyglądały jak nieporadne serdelki. Bolące serdelki. Co ja pocznę, przecież pracuję rękami...

Moje plany przeprowadzki do Warszawy legły w gruzach. Była zima 2012. Choroba po trzech miesiącach osiągnęła apogeum. Mieszkalam w zimnym mieszkaniu, było ok. 13, w porywach do 15 stopni. Nie działały dwa z trzech kaloryferów. Leżałam więc otulona kocem i oglądałam telewizję. W szlafroku i czapce, czasem też w rękawiczkach, średnio co dwie godziny sięgając po nowy termofor. Towarzyszył mi mój kot, ogrzewaliśmy się nawzajem. Pochłaniałam filmy jeden za drugim, nie zwracając uwagi na ich treść. Chodziło mi wyłącznie o zabicie czasu w oczekiwaniu, aż leki zaczną działać, aż poczuję odrobinę ulgi. Nie rozmawiałam prawie z nikim, zniknęłam z życia towarzyskiego. Nie chciałam tłumaczyć znajomym mojej choroby, to było zbyt trudne. Czasem odwiedzała mnie przyjaciółka, ale nawet jej nie potrafiłam się zwierzać ze spraw zdrowotnych bez płaczu. W tym czasie nie mogłam liczyć na zbyt wiele wsparcia. Nikt z moich bliskich nie wiedział, jak zareagować. Nie mam żalu, sama nie wiem, jak bym zareagowała. Rodzina potraktowała mnie jak hipochondryczkę, która pewnie zmyśla, domagając się uwagi. Dodatkowo tata, gdy prosiłam go o pomoc w domowych sprawach, mówił, żebym mu zapłaciła.

Czasem nie wierzyłam w to, co się dzieje. Czy tak naprawdę wygląda teraz moje życie?

Leżałam w łóżku i godzinami krzyczałam, że nie chcę tak żyć. W końcu zadzwoniłam do męża, powiedziałam mu, że jest ze mną kiepsko, i poprosiłam go o pomoc. Chciałam, żeby, kiedy nie będę mieć już siły walczyć, przyszedł do mnie i pozwolił mi odejść, szybko i bezboleśnie.

Tydzień później wytatuowałam sobie na nadgarstku słowa: „Never give up”, jako motywację do walki o każdy dzień. Mijały miesiące, raz było lepiej, raz gorzej, zaczęłam się przyzwyczajać do nowej sytuacji zdrowotnej. Kiedy odwiedziłam babcię, ta zaprowadziła mnie do swojej sąsiadki, pani Janki. Pani Janka miała zaawansowane RZS, siedziała na wózku, babcia pokazała mi, co może mnie czekać. Nie umiałam się z tym pogodzić.

Dużo czytałam, szukałam odpowiedzi, zaczęłam indywidualną terapię. W tym czasie, podczas regularnych wizyt u lekarki, z którą widywałam się co dwa tygodnie, zdecydowałyśmy o maksymalnym zwiększeniu dawki metotreksatu oraz włączeniu sterydów. Zdawałam sobie sprawę z możliwych skutków ubocznych, takich jak cukrzyca, osteoporoza, nadwaga czy wypadanie włosów. Nie miały jednak one dla mnie większego znaczenia. Marzyłam tylko o tym, by odzyskać sprawność.

Kiedy zaczęły się dni bez bólu, cieszyłam się każdą chwilą. W końcu czuję siłę, ale jestem już trochę inną osobą. Niby tą samą, ale jednak nie tą samą Dominiką. To były długie dwa lata, mam wrażenie, jakby minęło ich pięć.

W końcu udało mi się przeprowadzić do Warszawy. Przez poprzednie dwa lata utrzymywałam się głównie z oszczędności, ewentualnie z nieregularnie wpadających zleceń. Było ciężko, szczególnie gdy na koncie miałam ostatnie grosze i musiałam wybierać: kupić saszetkę dla kota czy bułkę dla siebie.

W stolicy znalazłam nową pracę, stać mnie było na lepsze saszetki i wypasione bajgle. Wreszcie byłam tu, gdzie chciałam być. Mój kot i ja mieliśmy się świetnie, ale do czasu. Po dwóch latach od przeprowadzki leki przestały działać. Jest rok 2016. Z lekarką próbujemy wdrożyć kolejną terapię, może poskutkuje. Choć pani doktor namawia mnie na leczenie nowym lekiem w ramach badania klinicznego, wzdragam się przed tym. Po kilku miesiącach, w listopadzie 2016 r., ląduję w szpitalu reumatologicznym – mój stan jest jednak zbyt dobry, żeby podano mi leki biologiczne finansowane przez NFZ. Wydaje mi się to niemożliwe. Przecież ja znów ledwo chodzę!

W ciągu tygodniowego pobytu w szpitalu wymieniam opinie nt. leczenia RZS w grupie wsparcia w mediach społecznościowych. W ciągu dwóch godzin od opublikowania postu skontaktowała się ze mną inna RZS-owiczka z Warszawy. Dosłownie przybiegła do szpitala, żeby dać mi trochę wsparcia i otuchy. Kontrast był uderzający. Ja skulona i obolała, ona cała w skowronkach, zachwalała leczenie w ramach badań klinicznych. Dodała z przekonaniem, że za rok będę śmigać jak sarenka, tak jak ona. Po wyjściu ze szpitala chciałam dalej pracować, nie mogłam sobie pozwolić na powrót do poprzedniego stanu. Na szczęście osoby w pracy myślą, że kuleję od zbyt intensywnych treningów. Albo nie pytają wcale. Idę do mojej reumatolog. Płaczę z bezradności, znowu. Proszę, by dała mi jakikolwiek lek, byle tylko to się skończyło. Pani doktor włączyła mnie do badania klinicznego oceniającego skuteczność leku nowej generacji. Dotychczasowe terapie nie działają, NFZ odmówił mi pomocy. Nie chciałam być niepełnosprawna, jak nieżyjąca już pani Janka, sąsiadka babci. Byłam gotowa zastosować każdy lek, byleby ból odszedł. By znów zagościła w moim życiu radość, na twarzy zaś – uśmiech zamiast grymasu bólu.

Po miesiącu dostałam nowy lek. Zadziałał już po dwóch dniach i działa do dziś. To niesamowite uczucie, nagle obudzić się bez bólu, móc normalnie wstać, a nawet zerwać z łóżka. To niby naturalna czynność, ale w ciągu pierwszych dni leczenia zaskakiwała mnie i nappełniała entuzjazmem. Odkrywałam na nowo granice swoich możliwości, zakres

ruchu. Szybko ustąpiła opuchlizna, jeszcze szybciej – poranna sztywność. Dziś czasem zapominam, że jestem chora. Funkcjonuję jak zdrowa osoba, biorę tylko lek w tabletkach. Nazywa się inhibitor JAK. Chodzę na terapię i pracuję nad sobą. Wróciłam do ukochanej fotografii, mam nowe marzenia. Chcę podróżować po świecie, robić zdjęcia i być wolna jak ptak. Forma leku bardzo upraszcza codzienne funkcjonowanie. Zastrzyki, które przyjmowałam wcześniej, trzeba trzymać w lodówce, a i ich podanie nie należy przecież do przyjemności. Wierzę, że wszystko siedzi w głowie i jeśli tam się naprawię, to ciało też to odczuje. Dlatego nie czytam o skutkach ubocznych, nie chce ich sama wyszukiwać, na szczęście żadnych nie odczuwam. Ufam lekarzowi, który mnie leczy i dba o moje bezpieczeństwo. Korzystam z daru „zaleczonej choroby”.

Liczę na to, że kiedyś będę wolna od bólu i tabletek, od strachu „co, jeśli nastąpi nawrót”. Miło jest obracać się w łóżku, pić herbatę z ogromnego kubka, nosić dumnie szpilki i seksowne spódnice, już nie z przymusu, a z wyboru. Chodzić, biegać, uśmiechać się. Wdychać słońce, wydychać radość życia. Teraz jest lepiej, lżej, inaczej. Dojrzaiej. Choroba jest brutalna, zmienia, nieważne, czy na lepsze, czy na gorsze. Warto cieszyć się czasem, który został nam dany, i wykorzystać go do cna. Jak pisała nasza noblistka, Wisława Szymborska: „Nic dwa razy się nie zdarza i nie zdarzy...”. Wierzę, że więcej takiego bólu nie doświadczę i będzie już tylko lepiej.

Czuję się szczęściarą, bo trafiłam do grona wybrańców stosujących ten lek. Mam nadzieję, że niedługo każdy cierpiący na tę chorobę, zmagający się z ogromnym bólem i wykluczeniem, również będzie mógł się tak poczuć i nazwać siebie szczęściarzem!

Zatem nie rezygnuj!



Epidemiologia i etiologia reumatoidalnego zapalenia stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, heterogenna choroba zapalna, charakteryzująca się zapaleniem błony maziowej, które skutkuje postępującą destrukcją stawów. Choroba stanowi istotny problem zdrowotny i ekonomiczny. Reumatoidalne zapalenie stawów prowadzi do różnego stopnia utraty sprawności, a w konsekwencji ma negatywny wpływ na aktywność życiową i zawodową pacjentów. Skutkiem tego są ogromne koszty pośrednie, do których zaliczamy koszty związane z utratą produktywności, koszty świadczeń rentowych, a także koszty nieformalnej opieki.

Co roku stwierdza się od kilku do kilkunastu tysięcy nowych zachorowań. Częstość występowania na świecie, szacowana jest na 0,5–1,0%. Pozytywny wywiad rodzinny RZS zwiększa ryzyko wystąpienia choroby od 3 do 5 razy. Dziedziczenie reumatoidalnego zapalenia stawów zostało aktualnie oszacowane na 40–65% dla postaci seropoztywnej oraz 20% dla postaci seronegatywnej.

Dane epidemiologiczne pochodzące z 195 krajów z lat 1990–2017 (ang. *Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors study*; GBD), dotyczące częstości występowania RZS na świecie, wskazują, że w 2017 r. chorobowość wystandaryzowana w stosunku do wieku wyniosła 246,6 na 100 tys. rocznie, a zapadalność, czyli liczba nowych zachorowań 14,9 na 100 tys. rocznie. W 2017 r. w porównaniu do roku 1990 odnotowano wzrost chorobowości o 7,4% i zapadalności o 8,2%. W 2017 r. najwyższą chorobowość i zachorowalność odnotowano w Wielkiej Brytanii. Zaobserwowano także obniżanie się wskaźnika niesprawności DALY (ang. *disability adjusted life-years*; lata życia skorygowane niesprawnością) w całym okresie, przy czym spadek odnotowano w latach 1990–2012, natomiast w kolejnych pięciu latach nastąpił niespodziewanie jego wzrost, osiągając w 2017 r. wartość 43,3 na 100 tys. Globalnie w 2017 r. wszystkich pacjentów z RZS było prawie 20 mln, stwierdzono ok. 1,2 mln nowych przypadków choroby oraz 3,4 mln utraconych lat życia z powodu choroby (Safiri S. 2019).

Częstość występowania RZS w Polsce (Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, et al. 2019) została oszacowana na 0,9% w populacji ogólnej (95% CI: 0,6–1,2%), co oznacza, że liczba pacjentów wynosi ok. 345 700 (liczba ludności na koniec 2018 r. wyniosła 38 411 tys.), przy czym u kobiet jest to 1,06%, a u mężczyzn – 0,74%. Kobiety stanowią 78% pacjentów z RZS, a średni wiek chorego to ok. 55 lat. Czas od wystąpienia objawów choroby do diagnozy wynosi do 3 miesięcy u ok. 30% chorych, 3–6 miesięcy u ok. 32% pacjentów, 6 miesięcy do roku u ok. 20% chorych i powyżej

roku u pozostałych. Średni czas do diagnozy wynosi ok. 9 miesięcy. Ponad 50% pacjentów została zdiagnozowana w ciągu ostatnich 5 lat na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych z 2010 r.

Pacjenci poniżej 50. r.ż. z RZS w Polsce są aktywni ekonomicznie w ok. 90%. W przypadku osób starszych stopień aktywności ekonomicznej wyraźnie spada i wynosi poniżej 60% w wieku 51–60 lat oraz poniżej 20% po 60. r.ż. Czas trwania choroby ma także istotny wpływ na stopień aktywności ekonomicznej chorych – największy jest w okresie pierwszych 5 lat (ok. 60%), a powyżej tego czasu aktywnych jest już tylko ok. 35% chorych (Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, et al. 2019).

Pacjenci z RZS żyją kilka lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej, głównie z powodu powikłań chorób sercowo-naczyniowych. RZS zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, chorób limfoproliferacyjnych, amyloidozy i depresji. Współwystępowanie innych chorób u pacjentów z RZS ma istotne znaczenie dla ich rokowania. W badaniu obejmującym populację polską najczęstszymi chorobami współistniejącymi były: nadciśnienie tętnicze (46,9%), choroba niedokrwienna serca (18,5%) i cukrzyca (14,4%) (Batko B, Urbański K, Świerkot J, et al. 2019). Wykazano, że współwystępowanie innych chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego oraz choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, jest znamienne częstsze u pacjentów z utrzymującą się co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby, pomimo leczenia co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. Ponadto większa współchorobowość, określana na podstawie RDCI (*Rheumatic Disease Comorbidity Index*), znacząco zmniejsza szansę na uzyskanie niskiej aktywności choroby (OR 0,69) oraz stanowi niezależny czynnik ryzyka utrzymywania się co najmniej umiarkowanej aktywności choroby pomimo leczenia dwoma lekami klasycznymi (OR 1,46).

W badaniu przeprowadzonym w populacji włoskiej wykazano również, że mniejsza wartość wskaźnika RDCI wiąże się z większą liczbą dobrych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR i remisji, a wzrost wartości RDCI – z ryzykiem przerwania leczenia biologicznego adalimumabem i etanerceptem, przy czym ryzyko odstawienia było mniejsze w przypadku etanerceptu (Biggioggero M, et al. 2019). W populacji brytyjskiej najczęstszymi chorobami współistniejącymi były: nadciśnienie tętnicze (31,3%), depresja (28%), złamania (24,4%), choroby układu oddechowego (21,1%), cukrzyca (10%), choroby nowotworowe (5,6%) oraz zawał serca (3,1%). Wyższa wartość RDCI wiązała się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności ze wszystkich przyczyn (HR 1,26), a spośród

chorób układu oddechowego istotny wzrost ryzyka śmiertelności występował u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (HR 2,84) (Nikiphorou E, et al. 2019).

W patogenezie RZS ważną rolę odgrywają zarówno limfocyty T, jak i limfocyty B oraz inne komórki zaangażowane w proces zapalny, takie jak: neutrofile, makrofagi, komórki tuczne, komórki dendrytyczne i synowiocyty. Spośród cytokin najistotniejsze znaczenie mają: czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Szczególnie istotne znaczenie w patogenezie różnych objawów systemowych choroby, ważnych w pierwszej kolejności dla pacjentów z RZS, pomijając aktywny stan zapalny i związany z nim obrzęk stawów, ma IL-6. Przypisuje się jej kluczową rolę w powstawaniu bólu, zmęczenia, sztywności porannej stawów, objawów obniżonego nastroju czy depresji i niedokrwistości w chorobach przewlekłych. Wysokie stężenie IL-6 stanowi także czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych zarówno u osób zdrowych, jak i z RZS.

Choroba przebiega najczęściej z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko domenom CH2 i CH3 regionu FcIgG, czyli czynnika reumatoidalnego (ang. *rheumatoidfactor*, RF), najczęściej klasy IgM, oraz przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi (aCCP; ang. *anti-citrullinated protein antibody*, ACPA).

Rola poszczególnych mechanizmów patofizjologicznych w rozwoju choroby u każdego pacjenta może być różna, co odpowiada za zróżnicowanie reumatoidalnego zapalenia stawów i wpływa na personalizację decyzji terapeutycznych w praktyce klinicznej.

Największy udział w rozwoju choroby przypisuje się czynnikom genetycznym, które w ogólnym ryzyku zachorowania stanowią 60%. Najistotniejszym z nich jest polimorfizm genu HLA-DRB1, związany z występowaniem „wspólnego epitopu” (ang. *shared epitop*, SE), czyli konserwatywnej sekwencji aminokwasów, której obecność przyspiesza rozwój RZS i determinuje bardziej destrukcyjny przebieg. Cytrulinacja białek, która często towarzyszy zapaleniu, jest induktorem swoistej odpowiedzi immunologicznej w przypadku występowania określonej predyspozycji genetycznej.

Spośród modyfikowalnych czynników środowiskowych najlepiej udokumentowanym jest palenie tytoniu. Palenie tytoniu nie tylko zwiększa ryzyko rozwoju choroby, lecz także powoduje, że jej przebieg jest cięższy, koreluje z objawami pozastawowymi i gorszą odpowiedzią na terapię u osób, u których cząsteczki HLA-DR zawierają „wspólny epitop”. Ważne znaczenie w rozwoju choroby może mieć także infekcja jamy ustnej bakteriami prowadzącymi do paradontozy z dominującą rolą *Porphyromonas gingivalis*.

Oba czynniki zwiększają cytrulinację białek, przy czym u osób palących proces ten zachodzi w płucach. Zgodnie z danymi z badania GBD częstość palenia na świecie w 2015 r. w porównaniu do roku 1990 zmniejszyła się o 28,4% u mężczyzn i 34,4% u kobiet. Efektywna i kompleksowa polityka prowadzona w poszczególnych krajach daje największą szansę na sukces w tym zakresie.

Autoprzeciwciała mogą się pojawiać w okresie 3–5 lat przed objawami klinicznymi, co pokazuje, że autoimmunizacja, choć istotna w patogenezie, nie jest wystarczającym czynnikiem rozwoju RZS. Przebieg choroby jest bardziej destrukcyjny u osób z obecnością autoprzeciwciał. Czynniki reumatoidalny klasy IgM aktywuje dopełniacz, a klasy IgG może stymulować wytwarzanie cytokin, brać udział w prezentacji antygenów przez limfocyty B oraz w podtrzymywaniu aktywacji tych komórek w sposób niezależny od limfocytów pomocniczych. Z kolei aCCP także aktywują dopełniacz i stymulują makrofagi do wytwarzania cytokin prozapalnych. Obecność RF i aCCP zwiększa śmiertelność u pacjentów z RZS. U kilkunastu procent pacjentów z RZS występują również autoprzeciwciała klasy IgG swoiste dla apolipoproteiny A1, będące czynnikiem predykcyjnym powikłań sercowo-naczyniowych.

Biorąc pod uwagę, że choroba prowadzi do różnego stopnia niepełnosprawności oraz wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, zrozumiałe jest, że przy tak dużej liczbie chorych skutki ekonomiczne są ogromne. Dostęp pacjentów do efektywnych i bezpiecznych metod leczenia farmakologicznego na wczesnym etapie choroby, połączony z dostępem do specjalistycznej rehabilitacji, jest niezbędny, jeśli chcemy ograniczać konsekwencje zdrowotne i społeczne choroby. Heterogeniczność reumatoidalnego zapalenia stawów sprawia, że nie ma jednego leku skutecznego u każdego pacjenta i tylko dostęp do wielu metod terapeutycznych w ciągu całego życia chorego może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie trwałej remisji.



Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów

Wczesne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów jest obecnie możliwe na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych, opracowanych przez wspólną grupę roboczą Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology*, ACR) i Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (ang. *European League Against Rheumatism*, EULAR) (Aletaha D, et al. 2010).

Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR z 2010 r. mają zastosowanie praktyczne u pacjentów, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej jednego stawu lub zapalenia błony maziowej nie można lepiej wyjaśnić inną chorobą (tabela 1). Kryteria ACR/EULAR z 2010 r. mają zdecydowaną przewagę nad kryteriami ACR z 1987 r., gdyż pozwalają istotnie zwiększyć rozpoznawalność choroby na wczesnym etapie, kiedy wdrożenie skutecznego leczenia może powstrzymać jej naturalny przebieg i zapobiec trwałemu upośledzeniu sprawności.

Stosując kryteria w praktyce klinicznej, należy pamiętać, że rozpoznanie różnicowe powinno obejmować inne zapalne choroby stawów. Pacjentów z wynikiem poniżej 6 punktów nie klasyfikuje się jako chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, co nie oznacza, że nie mogą oni spełnić kryteriów RZS w przyszłości, podczas kolejnych ocen. Zajęcie stawu w trakcie badania można potwierdzić, wykazując zapalenie błony maziowej za pomocą badań obrazowych: badania ultrasonograficznego lub rezonansu magnetycznego. W kryteriach kwalifikacyjnych nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, pierwszego stawu nadgarstkowo-śródręcznego i pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego, zajętych typowo w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Do dużych stawów zaliczamy ramienny, łokciowy, biodrowy, kolanowy i skokowy, a stawy małe to śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II–V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka. Oprócz wymienionych mogą być zajęte inne stawy, jak skroniowo-żuchwowy, barkowo-obojczykowy czy mostkowo-obojczykowy. Wynik negatywny dla autoprzeciwciał oznacza wartości nieprzekraczające górnej granicy normy dla danego testu w danym laboratorium, niskie miano to wartości trzykrotnie przekraczające górną granicę normy, a wysokie miano – wartości przekraczające górną granicę normy więcej niż trzykrotnie. Podawany przez pacjenta podczas wizyty czas trwania jawnego klinicznie zapalenia stawów nie zależy od tego, czy pacjent jest leczony, czy nie.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów wg ACR/EULAR z 2010 r.

Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów 2010 ACR/EULAR	
Zajęcie stawów	
1 duży staw	0 pkt
2–10 dużych stawów	1 pkt
1–3 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 pkt
4–10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3 pkt
>10 stawów (w tym ≥ 1 mały staw)	5 pkt
Obecność autoprzeciwciał (konieczny wynik ≥ 1 badania)	
RF i ACPA ujemne	0 pkt
RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 pkt
RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3 pkt
Wskaźniki ostrej fazy (konieczny wynik ≥ 1 badania)	
prawidłowe stężenie CRP i wartość OB	0 pkt
nieprawidłowe stężenie CRP lub przyspieszone OB	1 pkt
Czas trwania objawów	
<6 tygodni	0 pkt
>6 tygodni	1 pkt
Rozpoznanie RZS	≥ 6 punktów



Rekomendacje terapeutyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Celem leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów jest uzyskanie remisji klinicznej lub niskiej aktywności choroby. Nie jest to jednak ostateczny cel leczenia. Zamiar osiągnięcia stanu remisji klinicznej podyktowany jest dążeniem do ograniczenia strukturalnego uszkodzenia stawów. Korzyści, jakie dzięki temu osiągamy, to także hamowanie postępu niepełnosprawności, a w konsekwencji podniesienie jakości życia, co umożliwia zachowanie normalnej aktywności życiowej i pozwala odwrócić negatywny wpływ choroby na produktywność pacjentów (Smolen JS, et al. 2016).

Reumatoidalne zapalenie stawów w bardzo dużym stopniu wpływa na życie pacjentów. Jest przyczyną przewlekłego bólu, towarzyszą mu zmęczenie i zaburzenia snu. Nieodpowiednio leczone prowadzi do szybkiego upośledzenia funkcji oraz wiąże się z większą częstością występowania pozastawowych manifestacji choroby, jak zapalenie naczyń czy śródmiąższowa choroba płuc. Sprawność i jakość życia pacjentów z RZS są odwrotnie proporcjonalne do aktywności klinicznej choroby, choć nie jest to jedyny czynnik predykcyjny utraty sprawności funkcjonalnej i pogorszenia jakości życia.

Dane z badań klinicznych pokazują, że postęp niepełnosprawności u chorych z RZS jest największy w 1. roku choroby, po czym zwalnia, ale nadal się utrzymuje. Oceniając skuteczność leczenia, należy mieć na uwadze, że aktywność choroby tylko częściowo determinuje stopień niepełnosprawności w danym momencie. Pozostała część wiąże się z trwałym uszkodzeniem stawów. Korzystny wpływ leczenia, odwracający negatywne oddziaływanie choroby na sprawność funkcjonalną, odbywa się poprzez modyfikowanie odwracalnej składowej, czyli jest szczególnie widoczny, jeśli właściwe leczenie zostanie zastosowane na początku choroby. Im wyższa niepełnosprawność na początku leczenia, tym mniejsza spodziewana poprawa po jego włączeniu.

W ostatnich dekadach dokonał się ogromny postęp w leczeniu zapalnych chorób reumatycznych, w tym RZS. Wynika on z jednej strony z poprawy skuteczności leczenia klasycznymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *classic synthetic disease-modifying antirheumatic drug*, csDMARD), a z drugiej – z dostępności do coraz większej liczby innowacyjnych terapii. Celem leczenia jest remisja kliniczna wg definicji ACR i EULAR lub przynajmniej mała aktywność choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest mało prawdopodobne. Cel powinien zostać osiągnięty w ciągu 6 miesięcy z zastrzeżeniem, że leczenie należy zmodyfikować lub zmienić,

jeżeli nie stwierdza się poprawy po 3 miesiącach (ang. *treat to target*, T2T). Jeśli remisja utrzymuje się przez okres od 6 miesięcy do roku, można zmniejszyć dawkę leku lub odstępy między dawkami.

W Polsce w grupie ok. 2 tys. pacjentów z RZS stwierdzono, że w chwili diagnozy 56% chorych charakteryzowało się dużą aktywnością choroby, a ok. 43% – umiarkowaną aktywnością. Podczas ostatniej wizyty 38,5% pacjentów utrzymywało niską aktywność choroby lub remisję, ale nadal 50% umiarkowaną aktywność, a ok. 10% – dużą aktywność choroby. Średni czas trwania choroby wynosił ok. 7 lat (Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, et al. 2019).

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR u pacjentów z RZS pierwszą linię terapii stanowi metotreksat (MTX). W przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji kolejną opcją terapeutyczną mogą być inne klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak: leflunomid (LFN), sulfasalazyna (SSZ) czy leki antymalaryczne.

U pacjentów, u których nie uzyskano remisji lub niskiej aktywności choroby za pomocą terapii klasycznych, kolejną linię leczenia stanowią leki biologiczne (ang. *biologic DMARD*, bDMARD) albo syntetyczne leki celowane (ang. *targeted synthetic DMARD*, tsDMARD). Do terapii biologicznych zarejestrowanych do leczenia RZS należą leki hamujące aktywność TNF-alfa (przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF-alfa – adalimumab, certolizumab, infliksymab i golimumab oraz białko fuzyjne receptora TNF-alfa – etanercept), leki hamujące aktywność interleukiny 6 (przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi IL-6 – tocilizumab i sarilumab), lek hamujący aktywność limfocytów B (przeciwciało przeciwko antygenowi CD20 – rytuksymab) oraz inhibitor kostymulacji limfocytów T (białko fuzyjne CTLA-4 – abatacept). Leki te podawane są dożylnie (abatacept, infliksymab, tocilizumab, rytuksymab) lub podskórnym (abatacept, adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, tocilizumab). W ostatnich latach do leczenia RZS zarejestrowane zostały również dwa leki z nowej grupy celowanych leków syntetycznych, należące do inhibitorów kinaz janusowych (baricytynib i tofacytynib), które z uwagi na budowę chemiczną podawane są doustnie. U chorych niemogących przyjmować csDMARD w ramach leczenia skojarzonego korzystniejsze może być zastosowanie inhibitora IL-6 lub tsDMARD, czyli baricytynibu lub tofacytynibu.

Rekomendacje EULAR (2016 *Update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic*

drugs) dotyczące leczenia RZS za pomocą syntetycznych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby zostały podzielone na dwie grupy – zasady nadrzędne i zalecenia szczegółowe. Zgodnie z zasadami nadrzędnymi leczenie chorych z RZS powinno się opierać na decyzjach wspólnie uzgodnionych przez pacjenta i reumatologa. Postępowanie terapeutyczne zależy od aktywności choroby oraz od innych czynników, takich jak: postęp uszkodzenia strukturalnego, choroby współistniejące oraz względy bezpieczeństwa, a opiekę nad chorymi z RZS powinni sprawować w głównej mierze reumatolodzy (Aletaha D, et al. 2010).

Zalecenia szczegółowe przedstawiają się następująco:

- leczenie RZS należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu choroby,
 - celem leczenia u każdego chorego powinno być osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby,
 - w aktywnej fazie choroby monitorowanie powinno się odbywać co 1–3 miesiące,
 - leczenie należy zmodyfikować, jeśli nie stwierdza się poprawy po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub jeżeli cel leczenia nie został osiągnięty w ciągu 6 miesięcy,
 - MTX powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu,
 - na początku leczenia csDMARD lub w okresie zamiany na inny lek z tej grupy należy rozważyć równoczesne wdrożenie krótkotrwałej kortykoterapii, którą trzeba stopniowo odstawić z uwzględnieniem stanu klinicznego chorego, tak szybko, jak to jest możliwe,
 - jeżeli nie można osiągnąć celu leczenia przy użyciu jednego csDMARD, należy rozważyć jego zamianę na inny csDMARD,
 - jeśli nie można osiągnąć celu leczenia przy użyciu jednego csDMARD, a jednocześnie u pacjenta występują niekorzystne czynniki rokownicze, należy rozważyć dodanie bDMARD lub tsDMARD,
 - bDMARD i tsDMARD należy stosować w połączeniu z MTX,
 - u chorych, którzy nie mogą przyjmować MTX w ramach terapii skojarzonej z bDMARD, inhibitory IL-6 i tsDMARD mogą być korzystniejsze niż inne bDMARD,
 - w razie nieskuteczności bDMARD lub tsDMARD należy rozważyć leczenie innym bDMARD bądź tsDMARD,
 - jeżeli leczenie jednym inhibitorem TNF-alfa jest nieskuteczne, chory może otrzymać inny inhibitor TNF-alfa albo lek o innym mechanizmie działania,
-

- jeśli po odstawieniu glikokortykosteroidów remisja się utrzymuje, można rozważyć stopniowe odstawianie bDMARD, zwłaszcza jeżeli jest stosowany w skojarzeniu z csDMARD,
- jeśli remisja nadal się utrzymuje, można rozważyć zmniejszenie dawki csDMARD.

Aktywność choroby należy oceniać wg kryteriów ACR lub EULAR z użyciem skali DAS/ DAS28 (ang. *Disease Activity Score*) lub SDAI (ang. *Simplified Disease Activity Index*) lub CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*). Modyfikacja leczenia w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi obejmuje m.in. optymalizację dawki csDMARD, w tym MTX, lub zmianę drogi podania leku. Lek należy zamienić na inny tylko wówczas, jeśli powyższe działania nie przyniosły pożądanego efektu bądź nie można ich było zastosować. Jeżeli po 6 miesiącach leczenia cel nie został osiągnięty, a aktywność choroby jest bliska niskiej, można rozważyć kontynuację dotychczasowej terapii przez kolejnych kilka tygodni, zanim podejmie się decyzję o jej zmianie.

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w RZS, które mogą decydować o szybszym wdrożeniu leczenia bDMARD lub tsDMARD, są:

- duża lub umiarkowana aktywność choroby w trakcie leczenia csDMARD,
- wysokie stężenie w surowicy wskaźników ostrej fazy,
- duża liczba obrzękniętych stawów,
- obecność w krwi RF lub aCCP,
- wczesne pojawienie się nadżerek kostnych,
- niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma csDMARD.

Rekomendacje z 2016 r., nadal jeszcze aktualne przed planowaną w 2019 r. rewizją, wskazują, że w odniesieniu do pacjentów nieskutecznie leczonych csDMARD obecną praktyką jest rozpoczynanie terapii od bDMARD, a nie tsDMARD. Takie stanowisko ekspertów wynikało z faktu, że leki biologiczne były dostępne w praktyce dłużej, zatem doświadczenie związane z ich stosowaniem przez lekarzy było w czasie tworzenia rekomendacji większe. Takie same zalecenia dotyczyły i dotyczą każdej nowej grupy leków – tak było w przeszłości w odniesieniu do tocilizumabu, leku hamującego aktywność IL-6 w RZS, oraz sekukinumabu, leku hamującego aktywność interleukiny 17 w łuszczykowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Praktyka pokazała jednak, że leki te są skuteczne i bezpieczne, toteż bardzo szybko stały się one ważnym orężem w walce z chorobami zapalnymi stawów. Po czasie, po zdobyciu doświadczenia z nowymi lekami w praktyce klinicznej, w kolejnych rekomendacjach

EULAR wycofuje się z wcześniejszych preferencji jednych leków kosztem drugich, jeśli wynikały one tylko z dłuższej obecności na rynku. W odniesieniu do tocilizumabu podobny zapis został usunięty w rekomendacjach z 2016 r.

Zapewne podobnie będzie w przypadku tsDMARD, czyli inhibitorów JAK, co zostało już zasygnalizowane w trakcie kongresu EULAR w 2019 r. Prof. J. Smolen podczas swojego wystąpienia wymienił kilka najważniejszych punktów związanych z planowaną aktualizacją rekomendacji w 2019 r. Przede wszystkim potwierdzono, że leczeniem pierwszoliniowym pozostaje MTX oraz że w ocenie remisji nie będą uwzględnione kryteria obrazowe, takie jak badanie rezonansu magnetycznego oraz ultrasonografia.

W projekcie aktualizacji zaproponowano jedną nową, bardzo ważną zasadę nadrzędną:

- z powodu heterogeniczności RZS pacjenci wymagają dostępu do leków o różnych mechanizmach działania, ponieważ przez całe życie mogą potrzebować zastosowania wielu kolejnych terapii.

Jest to bardzo istotna zmiana w odniesieniu do poprzednich rekomendacji, ponieważ pokazuje ona, że tylko zapewnienie pacjentom dostępu do jak największej liczby leków, których skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i które są zarejestrowane do leczenia, daje szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji choroby w ciągu całego ich życia. Zasada ta zwraca uwagę na heterogeniczność choroby, a tym samym na konieczność personalizacji leczenia.

Być może najbardziej znaczącą zmianą w rekomendacjach z 2019 r. będzie zalecenie dotyczące pozycjonowania tsDMARD, czyli inhibitorów JAK, względem bDMARD. W nowych rekomendacjach opartych na dowodach naukowych nie będzie preferencji bDMARD wobec tsDMARD. Dodatkowo w przypadku braku skuteczności pierwszego inhibitora TNF-alfa zaleca się zastosowanie w kolejnej linii preferencyjnie leku biologicznego o innym mechanizmie działania lub tsDMARD, a dopiero w przypadku ich nieskuteczności – kolejnego inhibitora TNF-alfa. Jest to zgodne z wynikami badań obserwacyjnych i danych z rejestrów, które wskazują, że zmiana mechanizmu działania daje większą szansę na uzyskanie celu leczenia.

Ponadto w nowych rekomendacjach w pełni uznano istotną rolę obecności czynników złej prognozy jako wskazania do szybszego zastosowania bDMARD lub tsDMARD u pacjentów nieodpowiadających w pełni na leczenie klasyczne, zmieniając brzmienie zalecenia z: „należy rozważyć dodanie” na: „należy dodać”. Nowe zalecenie będzie miało zatem następujący kształt:

- jeżeli nie można osiągnąć celu leczenia przy użyciu jednego csDMARD, a jednocześnie u pacjenta występują niekorzystne czynniki rokownicze, należy dodać bDMARD lub tsDMARD.

Stosowanie bDMARD, głównie inhibitorów TNF-alfa, w skojarzeniu z MTX zwiększa ich skuteczność. Badania pokazują, że nawet mała dawka MTX (7,5–10 mg na tydzień) poprawia efekt leczenia i zmniejsza częstość występowania przeciwciał neutralizujących. W przypadku konieczności zastosowania leku biologicznego bez MTX, w monoterapii przewagę nad inhibitorami TNF-alfa może mieć tocilizumab lub lek syntetyczny celowany z grupy inhibitorów JAK.

U chorych z długo utrzymującą się remisją można rozważyć zmniejszenie dawki csDMARD. Odstawienie leku jest możliwe tylko w wyjątkowych przypadkach. Duża część grupy roboczej EULAR uważa, że csDMARD w ogóle nie należy odstawiać. W praktyce u pacjentów ze stabilną remisją stosuje się z dużą ostrożnością zmniejszanie dawki MTX o 2,5–5 mg na tydzień, co 6 miesięcy do roku, przeważnie jednak pozostawia się dawkę tygodniową podtrzymującą 10–15 mg, jeśli nie ma przeciwwskazań.

Stopniowe odstawianie bDMARD oznacza zmniejszanie dawki leku lub wydłużanie odstępów między dawkami. W praktyce jest to najczęściej zwiększenie odstępów pomiędzy podaniami, ponieważ zmniejszenie dawki u dorosłych jest *de facto* możliwe tylko w przypadku leków podawanych dożylnie w przeliczeniu na kg masy ciała, czyli infliksymabu lub tocilizumabu. Całkowite odstawienie leku u większości chorych prowadzi do zaostrzenia choroby. Próba odstawienia bDMARD po skutecznym zmniejszeniu dawki powinna dotyczyć głównie tych pacjentów, którzy stosują terapię skojarzoną z csDMARD. Odstawienie bDMARD, kiedy chory nie może stosować csDMARD, który daje szansę na utrzymanie remisji, jest z góry skazane na porażkę.

W projekcie aktualizacji rekomendacji z 2019 r. podtrzymano zalecenie dotyczące zmniejszania dawkowania bDMARD lub tsDMARD u pacjentów z utrzymującą się remisją, stosujących jednocześnie csDMARD, najczęściej MTX, co zostało potwierdzone w ostatnio opublikowanym badaniu klinicznym (van Mulligen E, et al. 2019). W przypadku tsDMARD, czyli inhibitorów JAK, stosowanych w postaci tabletek, stopniowe zmniejszanie dawki jest o wiele prostsze, co daje szansę na efektywne stosowanie tego zalecenia w praktyce klinicznej.

Wszystkie zarejestrowane bDMARD mogą być stosowane równorzędnie, a zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) i Amerykańską Agencję Żywności

i Leków (FDA) biologiczne leki biopodobne mają podobną skuteczność i bezpieczeństwo, jak leki biologiczne referencyjne.

W 2018 r. opublikowano zalecenia EULAR dotyczące stosowania leków biopodobnych w leczeniu chorób reumatologicznych. Podzielono je na dwie grupy – zasady nadrzędne i zalecenia szczegółowe oparte na konsensusie. Najważniejsze zasady nadrzędne podkreślają, że leczenie chorób reumatycznych bazuje na wspólnym procesie decyzyjnym pacjenta i lekarza reumatologa, a zarejestrowany produkt biopodobny nie jest ani lepszy, ani gorszy pod względem skuteczności i nie gorszy pod względem bezpieczeństwa od leku oryginalnego. Pacjenci i osoby udzielające świadczeń zdrowotnych powinni zostać poinformowani o tym, czym są produkty biopodobne, o procesie ich rejestracji oraz ich bezpieczeństwie i skuteczności, a także należy opracować i wdrożyć skuteczne metody nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w praktyce klinicznej, zarówno w odniesieniu do produktów leczniczych biopodobnych, jak i oryginalnych.

W szczegółowych rekomendacjach zaznaczono, że dostępność leków biopodobnych powinna wiązać się ze znacznym obniżeniem kosztów leczenia poszczególnych pacjentów i zwiększać dostęp do optymalnej terapii dla wszystkich pacjentów z chorobami reumatycznymi. Z uwagi na równoważność leku biopodobnego i referencyjnego pod względem właściwości farmakokinetycznych i fizykochemicznych potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa w jednym wskazaniu jest wystarczające do ekstrapolacji wskazań na inne wskazania leku referencyjnego. Podkreślono, że skuteczność i bezpieczeństwo wielokrotnych zamian leku oryginalnego i leku biopodobnego oraz w obrębie różnych leków biopodobnych powinny być oceniane w rejestrach.

Działający przy EULAR Komitet Stały Osób z Zapaleniem Stawów/Reumatyzmem w Europie (ang. *Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism in Europe*, EULAR-PARE) opublikował w sierpniu 2018 r. swoje stanowisko dotyczące stosowania leków biopodobnych u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Najważniejsze jego punkty są zbieżne z rekomendacjami EULAR, choć wyrażają większą obawę o bezpieczeństwo i skuteczność ekstrapolacji wskazań i odnoszą się również do automatycznej substytucji aptecznej. Zwrócono uwagę, że rejestracja każdego produktu biopodobnego we wszystkich wskazaniach leku oryginalnego na podstawie ekstrapolacji, a nie badań klinicznych, powinna zawierać spójne uzasadnienie takiej decyzji, szczególnie przy ekstrapolacji ze wskazań niereumatologicznych na wskazania reumatologiczne, oraz że wskazania produktu biopodobnego, które nie zostały

zarejestrowane na podstawie badań klinicznych, tylko poprzez ekstrapolację, należy wskazać w ulotce dla pacjenta. Ponadto niezbędne jest stosowanie odpowiedniego nazewnictwa leków biopodobnych w celu umożliwienia monitorowania ich bezpieczeństwa w praktyce klinicznej, co powinno być zapewnione po dopuszczeniu leku do obrotu dzięki rejestrom medycznym. Zamiana powinna się zawsze opierać na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. W opinii pacjentów leki biologiczne referencyjne i biopodobne nie powinny podlegać automatycznej wzajemnej zamianie w aptekach. Zamiana jest dopuszczalna wyłącznie wtedy, jeśli jest to ten sam produkt w innym opakowaniu (tzw. *bioidenticals* – są to produkty lecznicze pochodzące z tego samego procesu produkcyjnego, sprzedawane jednak przez różne podmioty, posiadaczy licencji, pod różnymi nazwami handlowymi, np. Remsima i Inflectra).

Pacjenci z chorobami reumatycznymi mogą się obawiać zamiany leku referencyjnego na biopodobny, szczególnie gdy ich choroba pozostaje aktywna. Działania edukacyjne w tym względzie mają kluczowe znaczenie. Bardzo ważne jest również zapewnienie pacjentowi możliwości powrotu do leku referencyjnego w szczególnych sytuacjach klinicznych, np. nietolerancji nowego leku. W przypadku wystąpienia obiektywnych powodów przerwania terapii należy choremu zapewnić możliwość powrotu do poprzedniego produktu leczniczego (dotyczy to także powrotu do leku biopodobnego po zamianie na inny lek biopodobny lub lek referencyjny). U pacjentów, którzy przejawiają silne obawy przed zmianą, należy rozważyć przeprowadzenie tego procesu w momencie, w którym choroba jest nieaktywna. Pacjent i lekarz powinni być w pełni świadomi każdej zmiany i wspólnie zgodzić się na jej wdrożenie, co daje największą szansę na jej powodzenie (ang. *shared decision-making process*). Skuteczne wprowadzanie leków biopodobnych do praktyki klinicznej pozwala na osiągnięcie znacznych oszczędności dla systemu ochrony zdrowia i wprowadzanie do praktyki klinicznej kolejnych terapii innowacyjnych niezbędnych dla pacjentów.

Heterogenność reumatoidalnego zapalenia stawów oraz rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące leczenia pokazują, że pomimo ogromnego postępu, jaki przyniosły pacjentom z RZS leki biologiczne, cały czas istnieje potrzeba poszukiwania i wprowadzania do praktyki klinicznej nowych leków o innych mechanizmach działania i drogach podania, żeby móc skutecznie leczyć wszystkich pacjentów na różnych etapach choroby w ciągu całego ich życia.



Personalizacja leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Zgodnie z rekomendacjami i aktualną wiedzą medyczną lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest metotreksat. Dwa pozostałe leki (sulfasalazyna i leflunomid) zalecane są w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych po zastosowaniu MTX lub jako leki pierwszej linii w przypadku przeciwwskazań do leczenia MTX.

Leczenie MTX powinno być rozpoczynane od formy doustnej i prowadzone w prawidłowy sposób. W przypadku, kiedy takie leczenie nie jest skuteczne lub wiąże się z nietolerancją, należy rozważyć dalsze leczenie w formie podskórnej. Takie postępowanie podyktowane jest przede wszystkim kosztem terapii w formie podskórnej, który dla płatnika jest znacznie wyższy niż koszt formy doustnej. Nie zawsze wybór leku w formie podskórnej jest uzasadniony merytorycznie, bo taki sam efekt kliniczny można osiągnąć, stosując lek doustnie.

Zastosowanie formy podskórnej MTX powinno, co do zasady, ograniczać się do sytuacji klinicznych, w których wcześniej lek zastosowany był w formie doustnej i stwierdzono jego nietolerancję lub brak skuteczności (obecne wskazania refundacyjne pozwalają także na zastosowanie leku w postaci podskórnej jako leczenia pierwszorazowego). Są to uzasadnione klinicznie sytuacje, w których lekarz powinien rozważyć korzyść z kontynuowania terapii MTX w formie podskórnej. Należy pamiętać, że objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego u leczonych MTX w formie doustnej bardzo często występują także w trakcie stosowania leku w formie podskórnej. Dlatego u każdego pacjenta leczonego MTX należy zawsze zadbać o odpowiednią suplementację kwasu foliowego, co zapobiega pojawieniu się nietolerancji lub działań niepożądanych u części z nich. U każdego pacjenta leczonego MTX w formie doustnej największą niewiadomą stanowi rzeczywista dawka leku, która ulega wchłonięciu. W przypadku leku w postaci podskórnej wchłonięciu ulega cała podana dawka MTX. Wybór MTX w formie podskórnej jest często podyktowany właśnie tą właściwością. Nie zawsze jest to jednak uzasadnione. U pacjentów przyjmujących dawkę tygodniową nieprzekraczającą 15 mg wchłanianie obu form pozostaje na zbliżonym poziomie, natomiast powyżej 15 mg na tydzień wchłanianie po podaniu doustnym w jednorazowej dawce wyraźnie spada. W takich przypadkach dawka leku powinna zostać podzielona. Podanie MTX w dawce 20 lub 25 mg w formie doustnej w dawkach podzielonych (część rano, część wieczorem) powoduje, że wchłanianie leku pozostaje dobre. Nie powinno się więc podawać leku w postaci doustnej w ilości powyżej 15 mg w jednorazowej dawce. Wiąże się to często z zaburzonym wchłanianiem leku i tym samym mniejszą skutecznością.

Rozpoczynanie leczenia od formy podskórnej może być uzasadnione w przypadkach bardzo dużej aktywności choroby, kiedy ewentualne ryzyko niedostatecznego wchłaniania leku może opóźnić efekty leczenia.

W przypadku nieskuteczności terapii csDMARD kolejną linię leczenia stanowią leki biologiczne lub syntetyczne celowane z grupy inhibitorów JAK. O wyborze leku decyduje zarówno jego skuteczność, z uwzględnieniem różnych sytuacji klinicznych, jak i profil bezpieczeństwa, istotny z punktu widzenia indywidualnego pacjenta. Dobór odpowiedniego leczenia dla konkretnego pacjenta zależy od wielu czynników, w tym profilu immunologicznego choroby, przebiegu klinicznego, obecności powikłań narządowych, chorób współistniejących, tolerancji dotychczasowej terapii csDMARD oraz preferencji drogi podania, z uwagi zarówno na tolerancję, jak i prowadzony tryb życia, w tym aktywność zawodową.

Skuteczność wszystkich leków biologicznych, zgodnie z opublikowanymi wynikami badań klinicznych, jest porównywalna, jeśli terapia jest prowadzona w skojarzeniu z MTX. Część leków biologicznych jest zarejestrowana do stosowania tylko w połączeniu z MTX, część z nich, jak adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i tocilizumab, może być stosowana bez MTX w monoterapii. Także w ich przypadku terapia skojarzona jest skuteczniejsza, szczególnie w odniesieniu do wszystkich inhibitorów TNF-alfa, w mniejszym stopniu – lub wcale – dotyczy to tocilizumabu. Leki biologiczne w różnym stopniu indukują powstawanie przeciwciał przeciwko cząsteczce leku, które w części przypadków mają charakter neutralizujący, czyli osłabiający działanie leku. Największy potencjał w tym względzie charakteryzuje infliksymab i adalimumab, w mniejszym stopniu inne przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne. Dlatego m.in. terapia skojarzona z MTX skutkuje lepszym efektem klinicznym, ponieważ lek ten nawet w małej dawce hamuje odpowiedź autoimmunologiczną przeciwko cząsteczce leku. Spośród leków biologicznych przewagę nad innymi, u pacjentów, którzy nie mogą stosować jednocześnie MTX, ma tocilizumab. W jednym z badań klinicznych wykazano, że tocilizumab w monoterapii jest skuteczniejszy od adalimumabu w monoterapii (badanie ATRACTA).

Skuteczność leczenia biologicznego może również zależeć od profilu immunologicznego pacjenta. Lepsza odpowiedź na leczenie rytuksymabem występuje u pacjentów, u których stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego lub aCCP, niż u pacjentów seronegatywnych. Część badań obserwacyjnych sugerowała także gorsze efekty terapii inhibitorami TNF-alfa u pacjentów z wysokim stężeniem autoprzeciwciał, w tym RF,

aCCP lub przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), w porównaniu do terapii rytuksymabem lub tocilizumabem, szczególnie w monoterapii. W jednym z najnowszych badań stwierdzono związek wystąpienia wtórnej nieskuteczności terapii z pojawieniem się w trakcie stosowania leków biologicznych ANA, co obserwowane jest głównie w przypadku inhibitorów TNF-alfa. Analiza danych wykazała, że wystąpienie ANA w rocznej obserwacji związane było z istotnym pogorszeniem odpowiedzi klinicznej, nieskutecznością terapii oraz zaprzestaniem leczenia. Stosowanie inhibitorów TNF-alfa stanowiło silny czynnik ryzyka indukcji przeciwciał ANA w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Stosowanie tocilizumabu oraz abataceptu nie było związane z pojawieniem się przeciwciał przeciwjądrowych. Zaobserwowano też skłonność do częstszego występowania ANA w trakcie leczenia biologicznego u pacjentów z wyjściowo wysokim mianem czynnika reumatoidalnego (>500 IU/mL). Pojawienie się przeciwciał ANA w trakcie terapii inhibitorem TNF-alfa jest zatem niekorzystnym czynnikiem rokowniczym odpowiedzi na leczenie w dalszej obserwacji.

W przypadku powikłań narządowych, jak śródmiąższowa choroba płuc, terapia inhibitorami TNF-alfa może prowadzić do nasilenia objawów choroby; preferowane są wówczas inne leki biologiczne. Podobnie u chorych ze zmianami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnieniem rozsianym, leczenie inhibitorami TNF-alfa nie jest zalecane. Lekiem z wyboru w takim przypadku może być rytuksymab, tak jak u pacjentów narażonych na kontakt z gruźlicą. U pacjentów z nasilonymi objawami ogólnymi, jak zmęczenie i gorączka, oraz z powikłaniami hematologicznymi (pod postacią niedokrwistości) chorób przewlekłych, lekiem biologicznym z wyboru może być tocilizumab.

Współwystępowanie innych schorzeń może skutkować także koniecznością wyboru jednej bądź drugiej grupy leków. Leczenie inhibitorami TNF-alfa będzie terapią preferowaną u chorych ze współistniejącymi chorobami zapalnymi jelit lub narządu wzroku. Z kolei leki z tej grupy będą przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) oraz nie będą preferowane, jeśli reumatoidalnemu zapaleniu stawów towarzyszyć będą inne choroby układowe tkanki łącznej, tj. toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena lub zespoły toczniopodobne.

Leczenie RZS może się wiązać z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Chorych leczonych bDMARD w porównaniu z leczonymi csDMARD dotyczy większe ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń ogółem i zachorowania na gruźlicę. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów litych, chłoniaków i nowotworów skóry.

Zgodnie z wytycznymi ACR z 2015 r. u chorych z wywiadem nowotworowym powinno się unikać stosowania bDMARD (oprócz rytuksymabu). W przypadku nowotworu skóry preferuje się stosowanie csDMARD lub tofacytynibu wobec bDMARD, a w przypadku nowotworów układu limfoproliferacyjnego zaleca się stosowanie rytuksymabu lub tocilizumabu, a nie inhibitorów TNF-alfa. W jednym z najnowszych badań retrospektywnych, obejmującym lata 2000-2014, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka rozwoju czerniaka u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa, w przeciwieństwie do innych leków immunosupresyjnych i dużych dawek glikokortykosterydów (Damento GM, et al. 2019). U pacjentów, którzy przebyli ciężkie zakażenie, preferowane jest stosowanie csDMARD lub abataceptu kosztem inhibitora TNF-alfa. Chorych w trakcie leczenia csDMARD i bDMARD można szczepić szczepionkami przeciwko pneumokokom, grypie i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

U pacjentów z jednoczesnym rozpoznaniem RZS oraz infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) dostępność do wielu leków modyfikujących o różnych mechanizmach działania stwarza możliwość zastosowania takiego, który nie będzie miał negatywnego wpływu na przebieg zakażenia. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że stosowanie inhibitorów TNF-alfa nie ma wpływu na przebieg zakażenia HCV. Nie obserwowano również nasilenia wiremii oraz wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej u pacjentów z RZS i zakażeniem HCV po rocznej terapii tocilizumabem i tofacytynibem. Brak replikacji HCV w trakcie terapii tocilizumabem i tofacytynibem może potwierdzać dominujący wspólny mechanizm działania, czyli hamowanie aktywności IL-6, co nie wpływa na aktywność zakażenia. Rytuksymab z kolei może nasilać wiremię HCV, natomiast w przypadku abataceptu stwierdzono znamienne zmniejszenie replikacji wirusa po rocznym leczeniu. Część tych obserwacji pochodzi z badań na małych grupach chorych, co wymaga potwierdzenia u szerszej populacji. W każdym takim przypadku należy rozważyć również skuteczne leczenie przeciwwirusowe. Należy ponadto pamiętać, że aktywność transaminaz nie koreluje z replikacją wirusa i nie jest wystarczającym parametrem oceny zakażenia HCV u chorych z RZS.

W 2014 r. opublikowano zalecenia Komitetu ds. Planowania Rodziny Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczące płodności, planowania ciąży i farmakoterapii w okresie ciąży i połogu u chorych z RZS. Wskazują one, że przed planowaną ciążą należy u obu płci odstawić MTX, LFN, rytuksymab i tocilizumab, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). W pierwszym trymestrze ciąży należy odstawić golimumab. Pod koniec drugiego trymestru należy odstawić infliksymab,

adalimumab i etanercept. W czasie ciąży można stosować hydroksychlorochinę, chlorochinę, sulfasalazynę, prednizon i lek biologiczny – certolizumab pegol. Zaktualizowana po sformułowaniu powyższych zaleceń ChPL dla adalimumabu dopuszcza także możliwość stosowania leku w okresie ciąży i karmienia, jeśli stan pacjentki tego wymaga.

Większość badań wskazuje, że u chorych na RZS nie ma potrzeby odstawienia MTX w okresie okołoperacyjnym. Kontynuacja leczenia zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby i sprzyja szybszemu uruchomieniu pacjentów po operacji. Ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia w okresie okołoperacyjnym sugeruje się odstawienie leflunomidu, a w razie potrzeby zastosowanie procedury szybkiego wypłukania cholestyraminą. U chorych stosujących bDMARD, w zależności od ciężkości zabiegu operacyjnego, zaleca się odstawienie leku na czas obejmujący dwa do pięciu okresów półtrwania leku. Najkrótszy okres półtrwania spośród wszystkich leków biologicznych ma etanercept i wynosi on do kilku dni (średnio 70 godzin). Pozostałe leki mają zdecydowanie dłuższe okresy półtrwania, co jest problemem w praktyce, jeśli chory wymaga pilnego odstawienia leku. Zdecydowanie korzystniejsze są w tej sytuacji inhibitory JAK, z uwagi na ich bardzo krótki okres półtrwania.

Heterogenność reumatoidalnego zapalenia stawów sprawia, że różne leki biologiczne, pomimo odmiennych mechanizmów działania, wykazują w badaniach klinicznych bardzo zbliżoną skuteczność, a u pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem nie wykazują nad nim przewagi, z wyjątkiem tocilizumabu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskują remisję kliniczną w trakcie leczenia biologicznego, w zależności od populacji pacjentów – nieleczonych metotreksatem, po nieskuteczności metotreksatu lub po nieskuteczności leczenia biologicznego – jest różny i wynosi od kilkunastu do kilkudziesięciu procent. Dlatego właśnie cały czas trwają poszukiwania nowych leków o nowych mechanizmach działania, które mogą pozwolić na osiągnięcie celu terapii u coraz większej liczby pacjentów w całej populacji chorych z RZS. W ostatnich latach coraz szerzej stosowane są w praktyce klinicznej leki z nowej grupy tzw. leków syntetycznych celowanych – inhibitorów JAK, z których dwa są zarejestrowane do leczenia pacjentów z RZS i od 1 września 2019 r. dostępne dla chorych w Polsce.



Inhibitory kinaz janusowych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Pomimo ogromnego postępu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, jaki jest udziałem terapii biologicznych, należy pamiętać o kilku ograniczeniach z nimi związanych. Wymagają podawania pozajelitowego, ponieważ jako cząsteczki białkowe mogą być strawione, jeśli byłyby podawane doustnie. Z natury są immunogenne, więc mogą indukować powstawanie przeciwciał przeciwleukowych prowadzących do utraty skuteczności terapii. W łańcuchu dostaw wymagają zapewnienia łańcucha chłodniczego i nawet po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej pozostają stosunkowo drogie w produkcji.

Ponieważ nasza wiedza na temat roli układu immunologicznego w patogenezie RZS stale się pogłębia, identyfikowane są kolejne cele terapii i opracowywane nowe cząsteczki, które mogą wpływać na proces chorobowy. Nową grupę leków stanowią tzw. małe cząsteczki (ang. *small molecules*), leki o budowie chemicznej, które działają wewnątrzkomórkowo i w ten sposób hamują aktywność wielu mechanizmów związanych z indukcją i podtrzymywaniem procesu zapalnego. Do tej grupy leków należą inhibitory JAK, które wykazują równoważną lub nawet lepszą skuteczność w porównaniu z lekami biologicznymi i są wolne od wielu ich ograniczeń.

Mechanizm działania, dawkowanie i metabolizm inhibitorów JAK

Kinazy janusowe (ang. *Janus Kinase*, JAK; początkowo akronim od nazwy *Just Another Kinase*) to enzymy należące do rodziny tzw. niereceptorowych kinaz tyrozynowych, które przenoszą sygnały zewnątrzkomórkowe z receptorów na powierzchni komórki do jądra komórkowego. Efektem tego są transkrypcja i późniejsza translacja białek. W połączeniu z białkami STAT (ang. *signal transducers and activators of transcription*) stanowią centralny węzeł komunikacyjny dla ponad 50 cytokin i czynników wzrostu kluczowych dla funkcjonowania układu odpornościowego (szlak JAK-STAT) (tabela 2). Wyróżnia się cztery kinazy janusowe: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2. Każdy receptor powierzchniowy komórki do swojego działania, czyli przekazywania sygnału, wymaga co najmniej dwóch kinaz – w postaci homodimeru (np. JAK2/JAK2) lub heterodimeru (np. JAK1/JAK3). W dalszej kolejności aktywowane są białka STAT, które uruchamiają transkrypcję. Nieprawidłowe funkcjonowanie szlaku JAK-STAT wiąże się z rozwojem zespołów niedoboru odporności. Z kolei mutacja aktywująca JAK2 odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób mieloproliferacyjnych z uwagi na znaczenia JAK2 w transdukcji sygnału receptorów dla wielu czynników wzrostu hematopoety.

Liczba cytokin i istotnych czynników wzrostu, których aktywność jest zależna od kinaz janusowych, oraz zróżnicowanie w obrębie szlaku JAK-STAT sprawiają, że leki hamujące jego aktywność mogą się istotnie różnić w odniesieniu do efektów klinicznych w zależności od specyficzności i liczby kinaz janusowych, których działanie mogą zablokować. To powoduje z kolei, że nie mogą być postrzegane jako jednorodna grupa leków, jak inhibitory TNF-alfa czy inhibitory IL-6, a dostęp do wielu inhibitorów JAK może dać większą szansę indywidualnym pacjentom na osiągnięcie remisji choroby.

Tabela 2. Szlak JAK-STAT

Szlak JAK-STAT	
JAK1/JAK2	IFN- γ , IL-11, EGF, IL-31
JAK1/JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
JAK1/TYK2	INF- α , INF- β , IL-10, IL-20, IL-22
JAK1/JAK2/TYK2	IL-6, G-CSF, IL-11, IL-27, LIF, OSM, IL-13
JAK2/JAK2	IL-3, IL-5, GM-CSF, erytropoetyna, trombopoetyna, leptyna, prolaktyna, hormon wzrostu, insulina, FGF, VEGF, PDGF
JAK2/TYK2	IL-12/IL-23

Rozwój małych cząsteczek, które hamują enzymy JAK (inhibitory JAK), ma ogromny potencjał kliniczny. Wykazują one skuteczność w coraz szerszej grupie chorób reumatycznych, ale też w gastroenterologii i dermatologii, co nie było obserwowane od czasu wprowadzenia inhibitorów TNF-alfa. Jako klasa są równe pod względem skuteczności lekom biologicznym lub nawet lepsze od nich. Ponadto są podawane doustnie, wykazują szybki początek działania, a w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego ich krótki okres półtrwania umożliwia szybkie odwrócenie działania immunosupresyjnego.

Tofacytynib (Xeljanz) został opracowany przez firmę Pfizer i stał się pierwszym inhibitorem JAK zatwierdzonym do leczenia umiarkowanej lub ciężkiej postaci RZS przez FDA w 2012 r. EMA zatwierdziła tofacytynib do leczenia umiarkowanej lub ciężkiej postaci RZS w 2017 r. Tofacytynib został zatwierdzony także w leczeniu łuszczycy-

wego zapalenia stawów w 2017 r. przez FDA, a w 2018 r. przez EMA oraz w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w 2018 r. przez obie agencje.

Tofacytynib blokuje aktywność JAK3 i JAK1, z częściowym powinowactwem do JAK2 i ograniczonym do TYK2. W konsekwencji tofacytynib silnie hamuje aktywność cytokin: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 i IL-21 przez JAK1/JAK3, a także blokuje IFN- γ przez JAK1/JAK2, IL-6 przez JAK1/JAK2/TYK2 oraz w mniejszym stopniu IL-12 i IL-23 poprzez JAK2/TYK2.

Tofacytynib w terapii RZS podawany jest w dawce 5 mg dwa razy na dobę, niezależnie od posiłku. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po ok. godzinie, jego czas półtrwania wynosi ok. 3 godziny. Lek zarejestrowany jest także w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 11 mg raz na dobę, ale postać ta nie jest dostępna dla chorych w Polsce. Zaleca się stosowanie leku w skojarzeniu z MTX, lecz u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować MTX, tofacytynib może być stosowany w monoterapii. Tofacytynib jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP2C19, usuwany przez wątrobę w 70%, a nerki w 30%. Ekspozycja na lek jest zmniejszona po jednoczesnym podaniu z silnymi induktorami CYP (np. ryfampicyną), podczas gdy jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol) lub CYP2C19 (np. flukonazol) zwiększa stężenie leku. Dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę u pacjentów, którym przepisano leki hamujące aktywność CYP3A4 lub CYP2C19. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) także należy zmniejszyć dawkę do 5 mg raz na dobę. Tofacytynib jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) dawka leku nie musi być modyfikowana, a w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) tofacytynib nie jest przeciwwskazany, ale dawka powinna zostać zmniejszona do 5 mg raz na dobę. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia tofacytynibem i co najmniej przez 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki.

Baricytynib (Olumiant) został opracowany przez firmę Eli Lilly i zatwierdzony przez EMA do leczenia RZS w 2017 r. W 2018 r. FDA zatwierdziła baricytynib do leczenia RZS w dawce 2 mg, ale odmówiła zatwierdzenia dawki 4 mg, powołując się na obawy dotyczące bezpieczeństwa.

Baricytynib hamuje JAK1 i JAK2, w znacznie mniejszym stopniu TYK2, a praktycznie nie wpływa na JAK3. Baricytynib hamuje zatem IFN- γ przez JAK1/JAK2, IL-6 poprzez JAK1/JAK2/TYK2, IL-12/23 poprzez JAK2/TYK2 oraz IL-3, IL-5, erytropoetynę, trombopoetynę i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów przez JAK2/JAK2.

W terapii RZS baricytynib podawany jest w dawce 4 mg raz na dobę niezależnie od posiłku i pory dnia. Szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po ok. 1,5 godziny, jego czas półtrwania wynosi ok. 3 godzin. U pacjentów z utrzymującą się remisją lub niską aktywnością choroby można, zgodnie z ChPL, podjąć próbę zmniejszenia dawki do 2 mg raz na dobę. W Polsce lek dostępny jest tylko w dawce 4 mg, dawka 2 mg nie jest refundowana. Zaleca się stosowanie leku w skojarzeniu z MTX, ale u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować MTX baricytynib może być podawany w monoterapii. Baricytynib jest wydalany przez nerki poprzez filtrację kłębuszkową i aktywne wydzielanie. Mniej niż 10% jest metabolizowane za pośrednictwem CYP3A4. Terapia skojarzona z lekami indukującymi CYP3A4 lub inhibitorami CYP3A4/CYP2C19 nie ma wpływu na stężenie leku. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) lub przyjmujących inhibitory OAT3 (np. probenecyd) zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę. Baricytynib jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się podawania baricytynibu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz przez przynajmniej tydzień po jego zakończeniu.

W przypadku obu inhibitorów JAK leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznawaniu i leczeniu RZS.

Skuteczność inhibitorów JAK u pacjentów z RZS

Skuteczność kliniczna obu inhibitorów JAK oceniana była w różnych populacjach chorych z RZS, zarówno nieleczonych wcześniej csDMARD, jak i po nieskuteczności csDMARD, w tym MTX, oraz po nieskuteczności leków biologicznych, w tym inhibitorów TNF-alfa. Baricytynib i tofacytynib stosowane były zarówno w skojarzeniu z MTX, jak i w monoterapii. Celem badań była ocena skuteczności klinicznej

obejmująca m.in. aktywność choroby, stopień sprawności fizycznej i wpływ leków na postęp strukturalnego uszkodzenia stawów. Porównywana była także skuteczność inhibitorów JAK wobec adalimumabu. We wszystkich badaniach oceniano również profil bezpieczeństwa nowej grupy leków.

Program kluczowych randomizowanych badań klinicznych III fazy tofacytynibu we wskazaniu RZS obejmował łącznie 5420 pacjentów. Prowadzone one były u chorych nieleczonych wcześniej MTX (ORAL Start), po nieskuteczności MTX (ORAL Scan, ORAL Standard), po nieskuteczności csDMARD i leczenia biologicznego (ORAL Solo, ORAL Step) oraz po nieskuteczności MTX vs adalimumab (ORAL Strategy). Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zarówno dawki 5 mg dwa razy na dobę, jak i 10 mg dwa razy na dobę (dawka niezarejestrowana do terapii pacjentów z RZS) w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii (tabela 3).

Program kluczowych randomizowanych badań klinicznych III fazy baricytynibu we wskazaniu RZS obejmował łącznie 3 106 pacjentów. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii baricytynibem dotyczyła chorych z RZS nieleczonych wcześniej csDMARD (RA-Begin), po nieskuteczności csDMARD (RA-Build, RA-Beam) i po nieskuteczności bDMARD (RA-Beacon). Ocena skuteczności w części badań dotyczyła zarówno dawki 4 mg, jak i 2 mg raz na dobę w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii (tabela 4).

Badania w przypadku obu leków zaprojektowane były na okres od 6 miesięcy do 2 lat. Część z nich kontynuowano w fazie otwartej. Pochodzące z nich wyniki, obejmujące także analizę zbiorczych danych wszystkich pacjentów, dostarczają dodatkowo cennej wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa obu leków w długim horyzoncie czasowym.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna tofacytynibu w kluczowych badaniach u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (m.in. na podstawie: Fleischmann R, et al. 2012, Lee EB, et al. 2014, Kremer JM, et al. 2013, Burmester GR, et al. 2013, van der Heijde D, et al. 2013, van Vollenhoven RF, et al. 2012, Fleischmann R, et al. 2017)

Tofacytynib w badaniach klinicznych w RZS

ORAL Solo	nieskuteczność csDMARD/bDMARD Czas = 6 m-cy N = 611	tofacytynib 5 mg lub 10 mg lub placebo	ACR20 tofacytynib 5 mg vs placebo 59% vs 26% (p<0,001) ACR50 tofacytynib 5 mg vs placebo 31% vs 12% (p<0,001)
ORAL Start	nieleczeni MTX Czas = 24 m-ce N = 958	tofacytynib 5 mg lub 10 mg lub MTX	ACR20 tofacytynib 5 mg vs MTX 64% vs 42% (p<0,001) ACR50 tofacytynib 5 mg vs MTX 49% vs 28% (p<0,001)
ORAL Sync	nieskuteczność csDMARD Czas = 12 m-cy N = 792	tofacytynib 5 mg lub 10 mg lub placebo, + csDMARD	ACR20 tofacytynib 5 mg vs placebo 52% vs 30% (p<0,001) ACR50 tofacytynib 5 mg vs placebo 34% vs 13% (p<0,001)
ORAL Step	nieskuteczność inh. TNF-alfa Czas = 6 m-cy N = 399	tofacytynib 5 mg lub 10 mg lub placebo, + MTX	ACR20 tofacytynib 5 mg vs placebo 41% vs 24% (p<0,003) ACR50 tofacytynib 5 mg vs placebo 26% vs 8% (p<0,0001)
ORAL Scan	nieskuteczność MTX Czas = 24 m-ce N = 797	tofacytynib 5 mg lub 10 mg lub placebo, + MTX	ACR20 tofacytynib 5 mg vs placebo 51% vs 25% (p<0,0001) ACR50 tofacytynib 5 mg vs placebo 32% vs 9% (p<0,0001)
ORAL Standard	nieskuteczność MTX Czas = 12 m-cy N = 717	tofacytynib 5 mg lub 10 mg lub adalimumab lub placebo, + MTX	ACR20 tofacytynib 5 mg vs placebo 51% vs 28% (p<0,0001) ACR50 tofacytynib 5 mg vs placebo 37% vs 12% (p<0,0001)
ORAL Strategy	nieskuteczność MTX Czas = 12 m-cy N = 1146	tofacytynib 5 mg +/- MTX lub adalimumab + MTX lub placebo + MTX	6 miesiąc ACR50 tofacytynib 5 mg vs tofacytynib 5 mg + MTX vs adalimumab + MTX 38% vs 46% vs 44% 12 miesiąc ACR50 tofacytynib 5 mg vs tofacytynib 5 mg + MTX vs adalimumab + MTX 39% vs 48% vs 46% brak znamiennej różnicy skuteczności dla tofacytynib 5 mg + MTX vs adalimumab + MTX, ale nie dla tofacytynib 5 mg w monoterapii

Tabela 4. Skuteczność kliniczna baricytynibu w kluczowych badaniach u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (m.in. na podstawie: Fleischmann R, et al. 2017, Dougados M, et al. 2017, Taylor PC, et al. 2017, Genovese MC, et al. 2016)

Baricytynib w badaniach klinicznych w RZS

RA-Begin	nieleczeni csDMARD Czas = 52 tyg. N = 588	baricytynib 4 mg +/- MTX lub placebo + MTX	ACR20 baricytynib 4 mg vs MTX 73% vs 56% (p<0,05) baricytynib 4 mg vs baricytynib 4 mg+MTX 73% vs 73% ACR50 baricytynib 4 mg vs MTX 57% vs 38% (p<0,05) baricytynib 4 mg vs baricytynib 4 mg+MTX 57% vs 62%
RA-Build	nieskuteczność csDMARD Czas = 24 tyg. N = 684	baricytynib 2 mg lub 4 mg lub placebo, + csDMARD	ACR20 baricytynib 2 mg vs placebo 66% vs 39% (p<0,001) baricytynib 4 mg vs placebo 62% vs 39% (p<0,001) ACR50 baricytynib 2 mg vs placebo 33% vs 13% (p<0,001) baricytynib 4 mg vs placebo 34% vs 13% (p<0,001)
RA-Beam	nieskuteczność csDMARD Czas = 52 tyg. N = 1307	baricytynib 4 mg lub adalimumab lub placebo, + MTX	12 tydzień ACR20 baricytynib vs placebo 70% vs 40% (p<0,001) baricytynib vs adalimumab 70% vs 61% (p<0,02) ACR50 baricytynib vs placebo 45% vs 17% (p<0,001) baricytynib vs adalimumab 45% vs 35% (p<0,01) 24 tydzień ACR20 baricytynib vs placebo 74% vs 37% (p<0,001) baricytynib vs adalimumab 74% vs 66% (p<0,05) ACR50 baricytynib vs placebo 51% vs 19% (p<0,001) baricytynib vs adalimumab 51% vs 45% (p>0,05)
RA-Beacon	nieskuteczność bDMARD Czas = 24 tyg. N = 527	baricytynib 2 mg lub 4 mg lub placebo, +csDMARD	ACR20 baricytynib 2 mg vs placebo 45% vs 27% (p<0,001) baricytynib 4 mg vs placebo 46% vs 27% (p<0,001) ACR50 baricytynib 2 mg vs placebo 23% vs 13% (p<0,05) baricytynib 4 mg vs placebo 29% vs 13% (p<0,001)

We wszystkich badaniach wykazano, że baricytynib i tofacytynib znamienne zmniejszają aktywność choroby w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (ocena poprawy klinicznej ACR20) względem placebo lub MTX, a w przypadku baricytynibu w badaniu RA-Beam również względem adalimumabu. Skuteczność kliniczna tofacytynibu była porównywalna (ang. *non-inferior*) do skuteczności klinicznej adalimumabu, aczkolwiek w badaniu ORAL Strategy pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź ACR50 w 6. miesiącu. W przypadku baricytynibu odpowiedź

ACR50 w 24 tygodniu także nie różniła się znamienne od odpowiedzi na terapię adalimumabem. Skuteczność obu leków obserwowana była też w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, jak ACR50, ACR70 czy stopień odpowiedzi wg DAS28. Baricytynib i tofacytynib zmniejszają aktywność choroby zarówno w skojarzeniu z MTX, jak i w monoterapii, ale dla uzyskania maksymalnego efektu wskazane może być leczenie w skojarzeniu z MTX.

Pacjenci, którzy uzyskują szybką odpowiedź pod postacią remisji lub niskiej aktywności choroby do 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii, mają większą szansę na utrzymanie skuteczności leczenia w perspektywie do 3 lat. Wysokie wyjściowe stężenie CRP, zależne od IL-6, może stanowić czynnik predykcyjny dobrej odpowiedzi na terapię inhibitorami JAK. Obecność lub brak autoprzeciwciał, jak aCCP, nie ma wpływu na skuteczność kliniczną nowej grupy leków. Skuteczność inhibitorów JAK może być także niezależna od występowania innych chorób w przebiegu RZS. Analiza danych pochodzących od 1684 pacjentów stosujących baricytynib w badaniach klinicznych wykazała, że odpowiedź u chorych, u których stwierdzono depresję, osteoporozę, choroby wątroby, choroby układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, nie różniła się znamienne w porównaniu do odpowiedzi u pacjentów, u których nie występowały analizowane schorzenia współistniejące.

U pacjentów, którzy uzyskali trwałą poprawę kliniczną, możliwe jest zmniejszenie dawki. Długoterminowe badanie przedłużone RA-Beyond wykazało, że większość chorych leczonych baricytynibem po zmniejszeniu dawki z 4 mg do 2 mg raz na dobę utrzymywało niską aktywność choroby lub remisję w okresie 48 tygodni. U pacjentów, u których zmniejszono dawkę do 2 mg raz na dobę częściej obserwowano nawrót aktywnej choroby, ale powrót do dawki 4 mg raz na dobę u większości z nich pozwolił na ponowne uzyskanie niskiej aktywności lub remisji. W przypadku inhibitorów JAK, z uwagi na brak immunogenności, zmniejszenie dawki lub przerwa w leczeniu nie wiąże się z ryzykiem powstawania przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko cząsteczce leku, tak jak dzieje się to u pacjentów stosujących leki biologiczne, co ma kluczowe znaczenie w praktyce klinicznej.

Ponadto oba leki wpływają istotnie na objawy choroby ważne dla pacjentów w codziennym życiu (ang. *patient-reported outcomes*, PRO). Tofacytynib i baricytynib znacząco redukują takie objawy choroby, jak ból czy zmęczenie oraz skracają czas trwania i zmniejszają natężenie sztywności porannej stawów, czyli objawy choroby zależne przede wszystkim od IL-6. Inhibitory JAK poprawiają także u pacjentów z RZS jakość

życia zależną od stanu zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) oraz sprawność fizyczną (ang. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI). W badaniu RA-Beam leczenie baricytynibem wiązało się ze znamienne większą poprawą względem terapii inhibitorem TNF-alfa – adalimumabem, w odniesieniu do większości objawów raportowanych przez pacjentów, jak ból, zmęczenie, sprawność fizyczna i wskaźniki jakości życia zależne od stanu zdrowia w okresie 52 tygodni. Początek działania obu leków w odniesieniu do redukcji bólu jest bardzo szybki i obserwowany już po 1–2 tygodniach terapii. Skuteczność kliniczna baricytynibu i tofacytynibu w zarejestrowanych dawkach, jak wynika z analizy pacjentów z niemieckiego rejestru RABBIT, wydaje się być niezależna od masy ciała do wartości BMI<30.

Z uwagi na długą obecność tofacytynibu na rynku amerykańskim dysponujemy również danymi z praktyki klinicznej pochodzącymi z rejestrów medycznych (*Real World Data*). Dane z rejestru Corrona pokazały, że w praktyce klinicznej pacjenci rozpoczynający terapię tofacytynibem charakteryzowali się dłuższym czasem trwania choroby i więcej z nich było wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa lub innymi bDMARD w porównaniu do pacjentów kwalifikowanych do terapii bDMARD. Nie stwierdzono różnicy w skuteczności między tofacytynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z csDMARD, a leczeniem skojarzonym inhibitorem TNF-alfa z csDMARD w badanej populacji chorych po nieskuteczności bDMARD. Inne retrospektywne amerykańskie badanie kohortowe (*The Claims and Encounters Database*) pokazało zbliżoną skuteczność kliniczną tofacytynibu oraz leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa w rocznej obserwacji.

Oprócz korzystnego wpływu na aktywność kliniczną choroby baricytynib i tofacytynib hamują również postęp strukturalnego uszkodzenia stawów, czyli tak jak metotrekسات lub leki biologiczne należą do leków modyfikujących naturalny przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów. W badaniu ORAL Scan pacjenci z RZS, u których nie stwierdzono odpowiedzi na terapię MTX, otrzymywali dodatkowo tofacytynib 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę lub placebo – w tej grupie brak uzyskania odpowiedzi ACR20 po 3 miesiącach skutkowało włączeniem aktywnego leczenia tofacytynibem. Wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali placebo, zostali zakwalifikowani do leczenia tofacytynibem od 6. miesiąca bez względu na stopień odpowiedzi. Zahamowanie postępu uszkodzenia strukturalnego oceniono na podstawie średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej skali Sharpa/van der Heijde (ang. *modified Sharp/van der Heijde score*, SHS), w tym wskaźnika nadżerek i zwężenia przestrzeni stawowej,

oraz odsetka pacjentów bez progresji radiograficznej (zmiany SHS od wartości wyjściowej $\leq 0,5$). W pierwotnej analizie w 6. miesiącu obserwowano liczbowo mniejszą progresję u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę ($p > 0,05$) oraz znamienne mniejszą progresję u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę ($p \leq 0,05$), w porównaniu do grupy placebo.

U pacjentów otrzymujących tofacytynib stwierdzono także minimalny postęp uszkodzenia strukturalnego na podstawie zmiany SHS, wskaźnika nadżerek i zwężenia szpary stawowej w okresie 12 i 24 miesięcy. Wielkość progresji była podobna u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz u pacjentów otrzymujących tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę. U pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo, a następnie zmienili leczenie na tofacytynib, obserwowano również minimalny postęp uszkodzenia strukturalnego. Odsetek pacjentów bez progresji radiograficznej w okresie od 12 do 24 miesięcy wynosił 91,9% u otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę i 90,5% u leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Ponadto nie zaobserwowano żadnych nowych nadżerek między 12. a 24. miesiącem u 97,2% pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę i u 96,3% chorych stosujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Analiza *post hoc* badania ORAL Start i ORAL Scan wykazała, że osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w 6. miesiącu wiązało się z zahamowaniem progresji radiologicznej w 24. miesiącu.

Baricytynib również znamienne hamuje progresję strukturalnego uszkodzenia stawów u chorych z RZS. W trzech badaniach klinicznych III fazy (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD) stwierdzono znaczne zmniejszenie progresji radiograficznej u chorych leczonych baricytynibem w dawce 2 mg i 4 mg po 6 i 12 miesiącach, w tym u pacjentów nieleczonych wcześniej csDMARD lub po nieskuteczności MTX lub ≥ 1 csDMARD. Opublikowano także analizę pacjentów, którzy ukończyli jedno z 3 badań III fazy i kontynuują terapię w długoterminowym badaniu przedłużonym RA-BEYOND, wykazującą, że leczenie baricytynibem hamuje strukturalne uszkodzenie stawów w okresie 2 lat.

W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych csDMARD, pochodzących z badania RA-BEGIN, chorzy otrzymujący początkowo baricytynib w dawce 4 mg w skojarzeniu z MTX wykazywali znacznie mniejszą średnią zmianę SHS i wskaźnika nadżerek niż pacjenci leczeni MTX w 1. i 2. roku. Osoby leczone początkowo baricytynibem w dawce 4 mg w monoterapii również miały znacznie mniej nadżerek niż pacjenci otrzymujący MTX w monoterapii. Większy odsetek pacjentów w trakcie terapii baricy-

tynibem nie miał progresji radiograficznej w porównaniu z monoterapią MTX. Różnice te osiągnęły istotność statystyczną w 1. i 2. roku obserwacji zarówno w grupie leczenia skojarzonego baricytynibu z MTX, jak i monoterapii baricytynibem.

U pacjentów pochodzących z badania RA-BEAM, u których stwierdzono nieskuteczność MTX, leczenie baricytynibem w dawce 4 mg wiązało się z istotnie niższą progresją radiograficzną w 1. i 2. roku niż u pacjentów otrzymujących początkowo placebo i podobną progresją do pacjentów otrzymujących adalimumab. U leczonych baricytynibem i adalimumabem stwierdzono także większy odsetek chorych bez progresji zarówno w 1., jak i w 2. roku w porównaniu do placebo. W przypadku pacjentów z brakiem poprawy po csDMARD z badania RA-BUILD u większego odsetka leczonych baricytynibem w dawce 4 mg nie wykazano progresji radiograficznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w 1. i 2. roku. Postęp uszkodzenia strukturalnego u pacjentów leczonych baricytynibem w dawce 2 mg był liczbowo niższy niż w przypadku placebo, a odsetek pacjentów niewykazujących progresji był wyższy zarówno po roku, jak i po 2 latach, ale różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Profil bezpieczeństwa inhibitorów JAK u pacjentów z RZS

Profil bezpieczeństwa inhibitorów JAK jest ściśle związany z ich mechanizmem działania. Hamowanie aktywności poszczególnych JAK w różny sposób może wpływać na hematopoezę i w związku z tym zaburzenia w obrazie krwi obwodowej różnego stopnia, najczęściej łagodne, mogą być obserwowane w trakcie terapii baricytynibem i tofacytynibem, a ciężka niedokrwistość, limfopenia lub neutropenia są przeciwwskazaniem do leczenia inhibitorami JAK.

Hamowanie aktywności kinaz janusowych prowadzi do stłumienia wielu istotnych elementów odpowiedzi immunologicznej, dlatego na pierwszy plan wysuwa się obawa przed zakażeniami, szczególnie oportunistycznymi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia baricytynibem i tofacytynibem są infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok oraz infekcje dróg moczowych. Opublikowane wyniki badań III fazy i długoterminowych badań przedłużonych (ang. *Long-Term Extension*, LTE) wskazują, że bezwzględne ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych jest porównywalne z lekami biologicznymi.

Dane zbiorcze dla tofacytynibu, obejmujące 19 406 pacjentolat (czas terapii do 8,5 roku), pokazały, że częstość występowania ciężkich zakażeń wynosi 2,7 na 100 pacjentolat.

Terapia skojarzona z glikokortykosterydami, wyjściowa limfopenia, linia terapii (3. vs 2.) wiąże się z większym ryzykiem. Analiza zbiorcza pacjentów leczonych baricytynibem, obejmująca 6 637 pacjentolat, wykazała częstość występowania ciężkich zakażeń na poziomie 2,9 na 100 pacjentolat. Ryzyko poważnych infekcji w trakcie terapii inhibitorami JAK jest zatem porównywalne z ryzykiem podczas leczenia biologicznego. Inhibitory JAK istotnie zwiększają ryzyko reaktywacji wirusa ospy wietrznej pod postacią półpaśca z częstością występowania ok. 4 na 100 pacjentolat w przypadku tofacytynibu i ok. 3 na 100 pacjentolat w przypadku baricytynibu.

Częstość występowania półpaśca w trakcie terapii tofacytynibem jest istotnie wyższa u osób pochodzących z krajów azjatyckich (ok. 8 na 100 pacjentolat) niż u pacjentów z krajów europejskich (ok. 2 na 100 pacjentolat). Dane obserwacyjne pochodzące z amerykańskiego planu zdrowotnego (ang. *US health plan*) wskazują na dwukrotnie większe ryzyko półpaśca u pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z lekami biologicznymi (skorygowany wskaźnik ryzyka 2,01 w porównaniu do abataceptu). Najwyższe ryzyko występuje u osób starszych stosujących jednocześnie GKS lub MTX oraz pochodzących z Japonii i Korei. Stwierdzono pojedyncze przypadki półpaśca z zajęciem wielu dermatomów lub w postaci rozsianej i nie odnotowano przypadków choroby trzewnej bądź śmierci.

Gruźlica występowała w badaniach klinicznych u leczonych zarówno tofacytynibem, jak i baricytynibem. W przypadku tofacytynibu wystąpiło 26 przypadków, z których 20 dotyczyło pacjentów stosujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę. W przypadku baricytynibu odnotowano 10 przypadków gruźlicy, przy czym wszystkie wystąpiły w obszarach endemicznych. Badanie przesiewowe w kierunku gruźlicy (test IGRA) jest zalecane przed rozpoczęciem terapii wszystkimi lekami z grupy inhibitorów JAK, a w przypadku stwierdzenia utajonego zakażenia konieczne jest profilaktyczne leczenie przeciwpłatkowe.

Teoretyczna obawa dotycząca ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych związana jest z hamowaniem aktywności interferonów przez baricytynib i tofacytynib. Ponadto oba leki zmniejszają liczbę krążących komórek NK – w przypadku tofacytynibu obserwuje się zależny od dawki spadek w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, a w przypadku baricytynibu stwierdzany jest przejściowy wzrost w ciągu pierwszych 4 tygodni, po czym następuje spadek poniżej liczby wyjściowej. W przypadku tofacytynibu w analizie obejmującej 19 406 pacjentolat zarejestrowano 173 nowotwory złośliwe i 118 nowotworów skóry innych niż czerniak (ang. *Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC)

w grupie 6 194 pacjentów. Najczęstszymi nowotworami były rak płuca (n=32), rak piersi (n=25) i chłoniaki (n=19). Standaryzowane wskaźniki zapadalności dla wszystkich nowotworów złośliwych i NMSC były na poziomie obserwowanym u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS i pozostawały stabilne w czasie. Najnowsza analiza bezpieczeństwa terapii tofacytynibem, obejmująca 7 061 chorych (22 875 pacjentolat, czas ekspozycji do 9,5 roku) nie ujawniła dalszego zwiększenia ryzyka nowotworów, ciężkich zakażeń i półpaśca, związanego z dłuższym leczeniem. W przypadku bari-cytynibu analiza, obejmująca 6 637 pacjentolat, wykazała obecność 52 nowotworów złośliwych i 24 NMSC w grupie 3 492 pacjentów. W porównaniu do leków biologicznych wieloletnie doświadczenie związane z terapią inhibitorami JAK jest ograniczone, dlatego niezbędny jest nadzór nad bezpieczeństwem leczenia w praktyce klinicznej.

Podobnie jak w przypadku tocilizumabu u pacjentów leczonych inhibitorami JAK obserwowano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Analiza danych dla tofacytynibu, obejmująca 19 406 pacjentolat, wykazała 22 przypadki perforacji przewodu pokarmowego przy częstości występowania 0,11 na 100 pacjentolat. Przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa terapii baricytynibem, obejmujący 6 637 pacjentolat, ujawnił trzy przypadki perforacji przewodu pokarmowego, a częstość występowania oszacowano na 0,05 na 100 pacjentolat. Tak jak w przypadku tocilizumabu, ryzyko było największe u pacjentów z chorobą uchyłkową jelit, co uzasadnia takie same zalecenia ostrożności u pacjentów, u których planowana jest terapia inhibitorami JAK.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*, ILD) jest stosunkowo częstym pozastawowym objawem RZS. Subkliniczne zmiany w płucach wykrywane są u 30–50% pacjentów, a w zależności od badanej populacji częstość istotnej klinicznie ILD wynosi 5–30% lub więcej. Śródmiąższowa choroba płuc wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu u chorych z RZS. Inhibitory TNF- α mogą nasilać objawy współistniejącej ILD. Pacjenci z rozpoznaną ILD nie byli kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych z tofacytynibem. Analiza danych z badań klinicznych I–IV fazy i LTE tofacytynibu dla 7 061 chorych, obejmująca 23 394 pacjentolat, wykazała 42 nowe przypadki ILD, co równa się częstości występowania 0,18 na 100 pacjentolat. We wszystkich przypadkach występował związek ze znanymi czynnikami ryzyka ILD. Częstość występowania ILD była numerycznie mniejsza u pacjentów leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo i numerycznie większa u osób starszych, powyżej 65. r.ż. W badaniach III fazy baricytynibu choroba śródmiąższowa płuc nie była wymieniona jako kryterium wykluczenia. We wszystkich badaniach do leczenia zostało włączonych 6 pacjentów

z wywiadem ILD przyjmujących baricytynib w dawce 4 mg oraz 3 pacjentów przyjmujących lek w dawce 2 mg. Nie odnotowano pogorszenia wcześniej rozpoznanej ILD. Analizując dane dla 3 770 chorych leczonych baricytynibem w badaniach I–III fazy i LTE, obejmujące łącznie 10 127 pacjentolat, odnotowano 15 przypadków świeżo rozpoznanej ILD, co odpowiada częstości występowania niecałe 0,15 na 100 pacjentolat. W przypadku obu leków częstość występowania ILD nie różniła się istotnie od częstości występowania w populacji ogólnej chorych z RZS. Powyższe dane mogą wskazywać na inhibitory JAK jako preferowaną grupę leków względem inhibitorów TNF-alfa u pacjentów ze zmianami śródmiąższowymi w płucach lub obecnością istotnych czynników ryzyka ILD.

Związek pomiędzy występowaniem RZS i żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE) był przedmiotem wielu badań w ciągu ostatnich dekad. W jednym z nich przeanalizowano przypadki tych powikłań u 5 mln pacjentów z RZS i 1 mld chorych bez RZS, stanowiących grupę kontrolną, hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych pomiędzy 1979 a 2005 r. Zator płucny stwierdzono u 0,85% chorych z RZS wobec 0,38% pacjentów z grupy kontrolnej, a zakrzepicę żył głębokich odpowiednio u 1,64% i 0,86%, co wiązało się z ok. dwukrotnie większym ryzykiem tych powikłań u pacjentów z RZS. Częstość występowania VTE u pacjentów z RZS na podstawie wielu badań szacowana jest na 0,3 do 0,8 na 100 pacjentolat w porównaniu do 0,1–0,2 dla populacji ogólnej. Stwierdzono także, że RF stanowi niezależny czynnik ryzyka VTE. Wysokie stężenie RF wiązało się z dziewięciokrotnym jednorocznym wzrostem ryzyka VTE oraz trzykrotnym wzrostem w obserwacji długoterminowej.

Analiza występowania żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE) u pacjentów leczonych tofacytynibem w RZS, łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) nie wykazała zwiększonego ryzyka tego powikłania. Po trzech miesiącach obserwacji stwierdzono dwa przypadki VTE w grupie placebo i żadnego u leczonych tofacytynibem. W sumie wystąpiły trzy przypadki zakrzepicy żył głębokich (dwa w RZS i jeden w ŁZS) i pięć przypadków zatorowości płucnej (wszystkie w RZS). Ogólnie liczba VTE była niewielka, przy czym zaskakująco więcej było przypadków zatorowości płucnej niż zakrzepicy żył głębokich, co może sugerować brak właściwego raportowania drugiego powikłania. Częstość występowania zatorowości płucnej w badaniach klinicznych w RZS w przypadku tofacytynibu była zbliżona do obserwowanej w badaniach klinicznych leków biologicznych. Ponadto analiza dwóch baz danych –

Truven Market Scan, obejmującej 34 074 pacjentów z RZS, w tym 5,6% leczonych tofacytynibem w latach 2012–2016, oraz Medicare, obejmującej 17 086 pacjentów z RZS, w tym 5,8% leczonych tofacytynibem w latach 2012–2015, wykazała podobną częstość VTE dla tofacytynibu i inhibitorów TNF-alfa. Częstość występowania VTE u pacjentów leczonych tofacytynibem lub inhibitorami TNF-alfa wynosiła w obu bazach odpowiednio 0,6 i 0,34 (Truven) oraz 1,12 i 0,92 (Medicare) na 100 pacjentolat i nie różniła się znamienne statystycznie.

Analiza zbiorczych danych z badań klinicznych, obejmująca 6 726 pacjentolat, ujawniła 31 przypadków VTE u 3 492 pacjentów leczonych baricytynibem. Po sześciu miesiącach obserwacji stwierdzono sześć przypadków VTE u leczonych baricytynibem w dawce 4 mg i żadnego incydentu w grupie placebo. Wszyscy pacjenci byli obciążeni wieloma czynnikami ryzyka VTE. W dłuższej obserwacji częstość występowania VTE była na poziomie 0,5 na 100 pacjentolat (odpowiednio: 0,5 i 0,6 dla dawki 2 mg i 4 mg).

Pomimo tego, że nie istnieją jednoznaczne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia VTE podczas leczenia baricytynibem lub tofacytynibem w dawkach rekomendowanych do leczenia RZS, aktualnie zaleca się zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, i rozważyć jako preferowane inne terapie. W przypadku tofacytynibu Komitet Bezpieczeństwa Europejskiej Agencji Leków (PRAC) zaleca, aby nie stosować leku w dawce 10 mg dwa razy na dobę u chorych z niewydolnością serca, chorobą nowotworową, dziedzicznymi zaburzeniami krzepnięcia krwi lub zakrzepami w wywiadzie, a także u pacjentek przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne oraz hormonalną terapię zastępczą. Ponadto lekarze powinni wziąć pod uwagę inne czynniki, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepów w płucach, w tym wiek, otyłość, palenie tytoniu lub unieruchomienie. Zalecenie to w praktyce dotyczy chorych z WZJG, gdyż tylko w tym wskazaniu dawka początkowa leku to 10 mg dwa razy na dobę i ma charakter czasowy (może zostać zmienione po uzyskaniu nowych danych z badań klinicznych). W przypadku chorych z RZS dawka zarejestrowana wynosi 5 mg dwa razy na dobę i, zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami PRAC, nie należy jej przekraczać podczas leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Inhibitory JAK nie zwiększają ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W analizie obejmującej łącznie 7 860 pacjentolat, dotyczącej 3 492 pacjentów leczonych baricytynibem, nie stwierdzono istotnego związku terapii z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Częstość występowania poważnych niepożądanych zda-

rzeń sercowych (ang. *Major Adverse Cardiac Events*, MACE), tętniczych incydentów zakrzepowych (ang. *arteria thrombotic events*, ATE) i zastoinowej niewydolności serca wynosiła odpowiednio: 0,8 i 0,5, 0,5 i 0,5 oraz 2,4 i 4,3 na 100 pacjentolat i nie różniła się znamienne statystycznie u stosujących baricytynib w dawce 4 mg raz na dobę i nieleczonych inhibitorem JAK. Najnowsza metaanaliza 26 badań klinicznych, obejmująca łącznie 11 799 pacjentów leczonych m.in. tofacytynibem (5 i 10 mg), baricytynibem (2 i 4 mg) i upadacytynibem (15 i 30 mg), potwierdziła brak istotnego związku leczenia inhibitorami JAK z występowaniem MACE (OR 0,8; 0,36–1,75; $p=0,57$) lub VTE (OR 1,16; 0,48–2,81; $p=0,74$). Nie stwierdzono zależnego od dawki wpływu tofacytynibu i upadacytynibu na występowanie powikłań, natomiast leczenie baricytynibem w dawce 2 mg wiązało się z mniejszym ryzykiem względem terapii w dawce 4 mg raz na dobę (OR 0,19; 0,04–0,88; $p=0,03$).

Terapia inhibitorami JAK wiąże się ze zmianami w profilu lipidowym. Nie jest jasne, czy ani w jaki sposób hamowanie aktywności JAK wpływa na metabolizm lipidów. Podobne zmiany w profilu lipidowym obserwowane są także w trakcie leczenia tocilizumabem, co sugeruje, że podobnie jak skuteczność terapii, tak samo wpływ na metabolizm lipidów może zależeć od blokowania aktywności IL-6. Badania *in vitro* wykazały, że tofacytynib zmniejsza katabolizm estru cholesterolu i zwiększa uwalnianie lipidów z makrofagów poprzez aktywację odwrotnego transportu cholesterolu, który jest hamowany przez zapalenie. U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwuje się zależny od dawki wzrost stężenia cholesterolu LDL i HDL o 16–30% w ciągu pierwszego miesiąca, bez wpływu na stosunek LDL do HDL. Zależny od dawki wzrost stężenia cholesterolu HDL, LDL i trójglicerydów obserwowano również w przypadku baricytynibu. Pomimo tych zmian stosunek LDL:HDL pozostał niezmienny. W przypadku obu leków zmiany w profilu lipidowym korelowały ze zmniejszeniem aktywności choroby. Analiza zbiorczych danych z badań klinicznych tofacytynibu i baricytynibu wskazuje, że podobnie jak w przypadku tocilizumabu, zmiany profilu lipidowego nie są związane z większą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Nie wynika z tego, że można zignorować podwyższone stężenie cholesterolu LDL. Skutecznym i bezpiecznym postępowaniem jest wdrożenie terapii statynami u pacjentów, u których stwierdza się trwale podwyższone stężenie cholesterolu LDL.



Dostępność do innowacyjnego leczenia
w reumatoidalnym zapaleniu stawów
w Polsce

Dostęp pacjentów z RZS w Polsce do innowacyjnego leczenia realizowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, którego opis, stanowiący załącznik nr B.33 do obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zwanego dalej „obwieszczeniem”, określa kryteria włączenia pacjentów z rozpoznaniem RZS do leczenia adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, tocilizumabem, rytuksymabem, a od 1 września 2019 r. także dwoma lekami z grupy inhibitorów JAK – baricytynibem i tofacytynibem.

Inhibitory TNF-alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib i tofacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, tocilizumabu, baricytynibu oraz tofacytynibu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach lub w monoterapii.

Ostateczna kwalifikacja świadczeniobiorcy do programów lekowych w chorobach reumatycznych dokonywana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (ZK). Wraz ze zmianą opisów programów lekowych w reumatologii w marcu 2017 r. ZK uzyskał również kompetencje do kwalifikacji pacjentów, którzy nie spełniają wszystkich kryteriów opisanych w programach lekowych, a leczenie jest dla nich niezbędne i zgodne z aktualną wiedzą medyczną oraz rekomendacjami. W przypadku, kiedy leczenie prowadzone jest zgodnie z kryteriami programów, kwalifikacja pacjentów do kolejnych leków w programie nie wymaga już zgody ZK. Takie funkcjonowanie ZK sprawia, że dostęp pacjentów do leczenia w szczególnych sytuacjach klinicznych znacznie się poprawił, a proces leczenia pacjenta już zakwalifikowanego do programu nie jest na późniejszych etapach niepotrzebnie komplikowany administracyjnie.

Pierwszą linię terapii w programie stanowią inhibitory TNF-alfa lub tocilizumab lub baricytynib lub tofacytynib. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z RZS z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie 2 badań lekarskich w odstępie od 1 do 3 miesięcy (wartość DAS 28 >5,1 lub wartość DAS >3,7 albo wartość SDAI >26), bądź pacjenci z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, z postacią uogólnioną (zespół

Stilla u dorosłych) albo z RZS z wtórną amyloidozą lub z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, oraz lekami antymalarycznymi, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii MTX w postaci doustnej lub podskórnej).

Kolejne linie terapii w programie stanowią wszystkie inne dostępne leki, które nie zostały zastosowane na wcześniejszych etapach, oprócz baricytynibu, z zastrzeżeniem, że kwalifikacja do trzeciego inhibitora TNF-alfa (maksymalna liczba leków z tej grupy dopuszczona do zastosowania w programie) możliwa jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w ocenie lekarza prowadzącego, przeprowadzonej na podstawie dostępnej wiedzy medycznej, można uniknąć, stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Do terapii inhibitorem TNF-alfa lub tocilizumabem, lub rytuksymabem, lub tofacytynibem w drugiej i kolejnych liniach kwalifikują się pacjenci, u których w trakcie podawania leku biologicznego wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną bądź pomocniczą albo pojawiły się ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, nieustępujące mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL, lub stwierdzono u nich brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie. W ramach programu lekowego u pacjentów z RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, baricytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF-alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF-alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich były nietolerancja lub działania niepożądane, z zastrzeżeniem, że baricytynib może być zastosowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia. Kwalifikacja pacjenta do drugiego i kolejnych leków w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.

Ze względu na fakt, iż kryteria kwalifikacji są ograniczone, do programu włączani są praktycznie wyłącznie pacjenci z RZS z dużą aktywnością choroby. W sytuacjach, w których pacjentowi grozi kalectwo albo zagrożone jest jego życie, przewidziana jest jednak możliwość zakwalifikowania pacjenta do leczenia biologicznego lub terapii inhibitorem JAK za zgodą ZK w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w ChPL poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, także zgodnie z ChPL. Równie ważnym ograniczeniem w dostępie do terapii, co wąskie kryteria kwalifikacji, jest czas leczenia w programie, który, podobnie jak w przypadku większości chorób autoimmunologicznych (wyjątek stanowią programy lekowe leczenia stwardnienia rozsianego), jest ograniczony i dla pacjentów z RZS przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub inhibitora JAK nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie czas leczenia i schemat monitorowania ulegają wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.

Kryterium uznania terapii za nieskuteczną jest brak stwierdzenia po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania leku biologicznego albo tofacytynibu, albo baricytynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby (miernikiem umiarkowanej aktywności choroby jest DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, albo SDAI ≤ 26) lub brak stwierdzenia po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania leku biologicznego albo tofacytynibu, albo baricytynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe (miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11 , a miernikiem remisji jest wartość DAS 28 $\leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, albo SDAI $\leq 3,3$).

We wszystkich programach lekowych w reumatologii, w tym także dla pacjentów z RZS, w 2017 r. wprowadzono zapis, który daje szansę chorym na nieprzerwane leczenie, jeśli podjęta próba odstawienia leku była nieskuteczna, tzn. doszło do szybkiego zaostrzenia aktywności choroby. Jeżeli u chorego zaprzestano podawania leku biologicznego lub tofacytynibu, lub baricytynibu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby bądź remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego albo inhibitora JAK po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji należy do lekarza prowadzącego.

Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku biologicznego lub baricytynibu, lub tofacytynibu z powodu uzyskania remisji bądź niskiej aktywności choroby, i u którego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest ponownie włączany do leczenia w ramach programu.

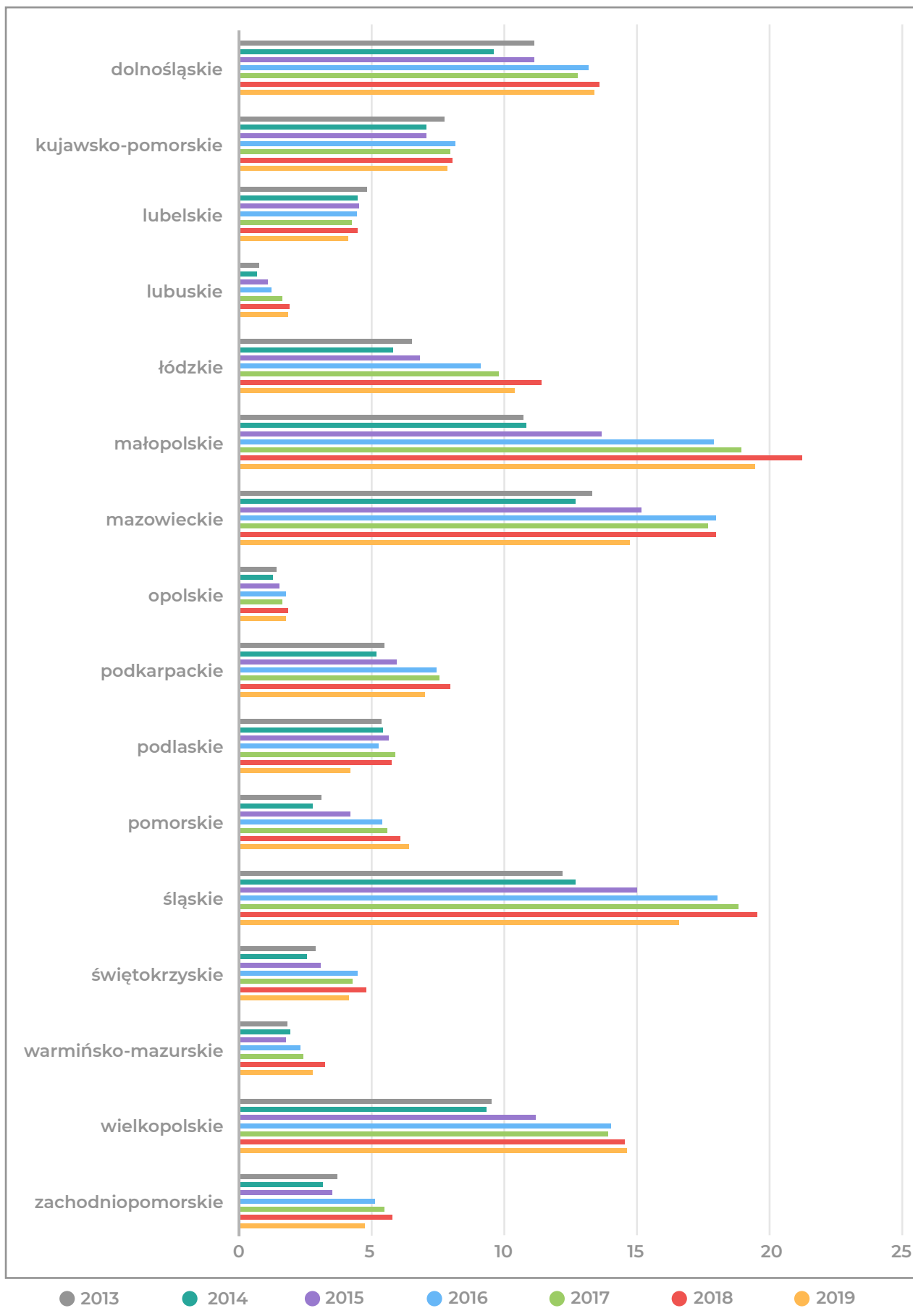


Realizacja i finansowanie leczenia
reumatoidalnego zapalenia stawów
w programie lekowym

Program lekowy B.33 realizowany jest w 16 województwach w 79 ośrodkach. Dane dotyczące wysokości kontraktu przeznaczanego przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ na finansowanie programu w ostatnich siedmiu latach pokazują, że w porównaniu do roku 2013 i 2014 w większości województw w latach 2016–2019 nastąpił skokowy wzrost wielkości finansowania programu lekowego B.33. Stosunkowo najmniejszy wzrost wielkości kontraktu w tym okresie lub nawet brak istotnego wzrostu obserwowany jest w województwach: dolnośląskim, kujawsko-pomorskim, lubelskim, opolskim, podlaskim, świętokrzyskim, warmińsko-mazurskim i zachodniopomorskim. Największą dynamikę przyrostu finansowania zanotowano w województwach: małopolskim, śląskim, łódzkim, wielkopolskim, lubuskim i pomorskim. Województwo mazowieckie charakteryzuje się umiarkowaną dynamiką wzrostu w analizowanym czasie, co wynika częściowo z faktu, że kontrakt w tym województwie w latach 2013–2014 był najwyższy w Polsce.

Województwem z największą bezwzględną wielkością kontraktu jest małopolskie, następnie śląskie, mazowieckie i wielkopolskie. Najniższe wartości umów występują w województwach: lubuskim, opolskim i warmińsko-mazurskim. Wysokość środków przeznaczanych na realizację programu lekowego B.33 w danym województwie zależy nie tylko od liczby chorych z RZS, lecz także od tego, jak prężnie funkcjonują oddziały pediatryczne prowadzące terapię dzieci z MIZS, które stanowią łącznie ok. 15% całkowitej liczby chorych leczonych w programie. Dobrym przykładem są województwa mazowieckie i małopolskie, w których zlokalizowane są ośrodki leczące największą liczbę dzieci z MIZS w programie lekowym B.33 (wykres 1).

Wykres 1. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.33 w latach 2013–2019 w podziale na województwa (dane na 29 września 2019 r.)



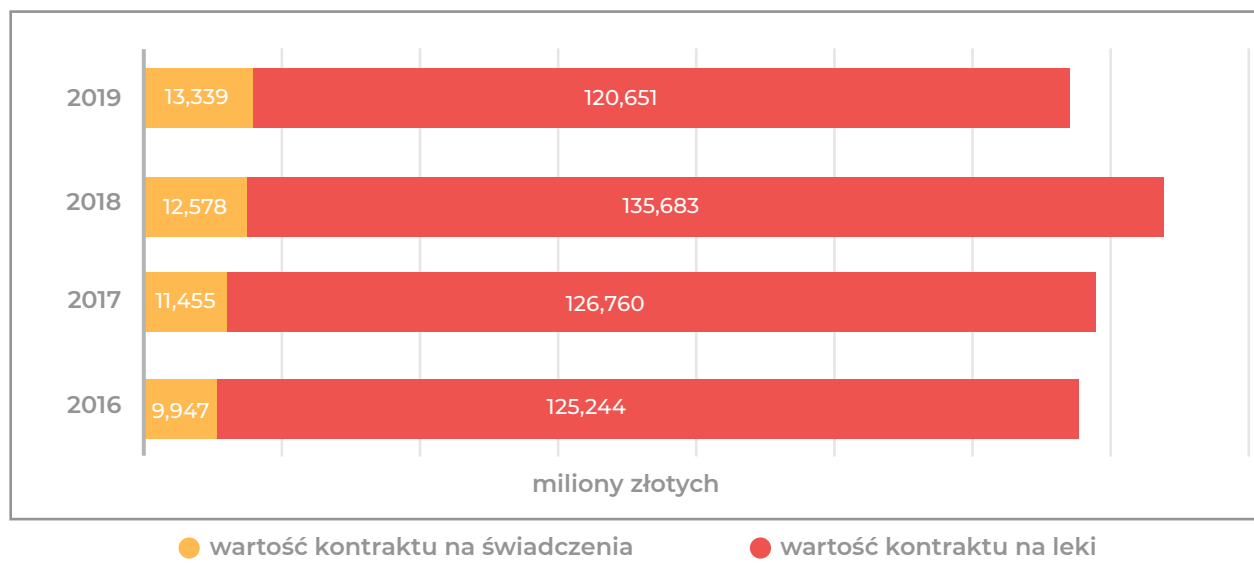
Miarą dostępności do leczenia w programie lekowym B.33 w danym województwie nie jest jednak sama wysokość kontraktu. O dostępie do leczenia może decydować także liczba ośrodków prowadzących leczenie i ilość środków przypadająca na jednego mieszkańca. Największa liczba świadczeniodawców realizująca program lekowy B.33 jest w województwie śląskim – 9, a następnie dolnośląskim, podkarpackim i wielkopolskim – 8. Zdecydowanie najwyższą pulę środków na jednego mieszkańca w programie lekowym B.33 w 2018 r. przeznaczył Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ. Najmniej środków na jednego mieszkańca przekazano w Lubuskim oraz Opolskim Oddziale Wojewódzkim NFZ. Wartości te, nie uwzględniające migracji pacjentów pomiędzy oddziałami wojewódzkimi NFZ, zostały obliczone dla 2018 r. na podstawie opublikowanej przez Główny Urząd Statystyczny liczby ludności przypadającej na każde województwo (tabela 5).

Tabela 5. Liczba ośrodków realizujących program lekowy B.33 oraz wartość kontraktu przypadająca na jednego mieszkańca w poszczególnych oddziałach wojewódzkich NFZ w 2018 r.

OW NFZ	Liczba ośrodków	Wartość kontraktu na jednego mieszkańca
Dolnośląski OW NFZ	8	4,60 zł
Kujawsko-Pomorski OW NFZ	4	3,86 zł
Lubelski OW NFZ	6	2,14 zł
Lubuski OW NFZ	2	1,98 zł
Łódzki OW NFZ	6	4,68 zł
Małopolski OW NFZ	6	6,28 zł
Mazowiecki OW NFZ	5	3,28 zł
Opolski OW NFZ	1	1,91 zł
Podkarpacki OW NFZ	8	3,67 zł
Podlaski OW NFZ	3	4,82 zł
Pomorski OW NFZ	4	2,56 zł
Śląski OW NFZ	9	4,30 zł
Świętokrzyski OW NFZ	3	3,88 zł
Warmińsko-Mazurski OW NFZ	3	2,26 zł
Wielkopolski OW NFZ	8	4,25 zł
Zachodniopomorski OW NFZ	3	3,49 zł
Suma ośrodków / Średnia wartość kontraktu dla kraju	79	3,86 zł

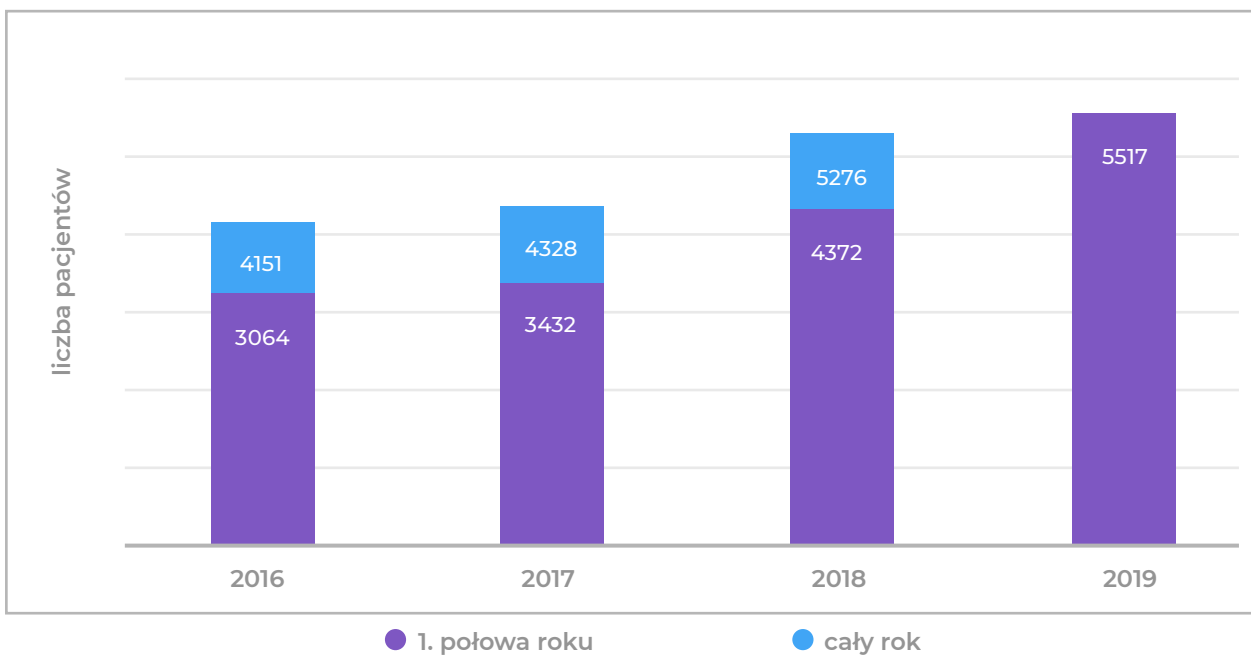
Łączna wartość kontraktu przeznaczanego przez płatnika publicznego na realizację programu lekowego B.33 z podziałem na środki przekazane na finansowanie leków oraz świadczeń opieki zdrowotnej w latach 2016–2017 pozostawała na zbliżonym poziomie. Wyraźny wzrost nastąpił dopiero w 2018 r. (wykres 2).

Wykres 2. Wartość kontraktu (w mln zł) przeznaczonego na realizację programu lekowego B.33 w latach 2016–2019 (dane na 29 września 2019 r.)



W 2018 r. w programie lekowym B.33 leczonych było 5 276 pacjentów, co oznacza wzrost o 27% w stosunku do roku 2016, przy czym w dalszym ciągu liczba leczonych stanowi niewiele ponad 1,5% populacji chorych z RZS oraz ok. 10% populacji pacjentów z MIZS.

W pierwszym półroczu 2019 r. leczonych było już 5 517 pacjentów. Biorąc pod uwagę liczbę leczonych chorych w pierwszym półroczu 2018 r., tj. 4 372, należy się spodziewać, że liczba pacjentów w roku 2019 może wzrosnąć o 26% w stosunku do roku 2018 (wykres 3). Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.33 została obliczona na podstawie danych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia i oznacza liczbę pacjentów, dla których w latach 2016-2018 oraz w pierwszym półroczu 2019 r. rozliczono ryczałt diagnostyczny. Należy zaznaczyć, że z uwagi na dwojaki sposób rozliczania ryczałtu przez świadczeniodawcę – w częściach, proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia chorego w programie lub w całości, przy czym nie częściej niż raz w roku kalendarzowym, liczba leczonych pacjentów w całym roku szacowana na podstawie publikowanych danych za pierwsze półrocze danego roku może być obciążona błędem.

Wykres 3. Liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w latach 2016–2019

Liczba leczonych pacjentów, dla których rozliczono ryczałt diagnostyczny, nie jest jednak spójna z informacjami o liczbie aktywnie leczonych chorych pochodzącymi z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powstałych na podstawie informacji zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT).

Z danych zawartych w protokole nr 95 z posiedzenia ZK, które odbyło się 14 grudnia 2016 r., wynika, że w programach lekowych reumatologicznych na dzień zwołania posiedzenia zewidencjonowano 12 074 pacjentów (RZS – 6 437, MIZS – 1 120, ZZSK – 3 071, ŁZS – 1 446), przy czym w remisji znajdowało się 1 560 (RZS – 802, MIZS – 0, ZZSK – 563, ŁZS – 195), zawieszonych było 1 353 (RZS – 693, MIZS – 310, ZZSK – 243, ŁZS – 107), natomiast leczenie zakończyło 821 (RZS – 495, MIZS – 180, ZZSK – 112, ŁZS – 34). Liczba aktywnie leczonych chorych w poszczególnych programach lekowych nie wynika jednak wprost z odjęcia od liczby wszystkich chorych wprowadzonych do systemu SMPT liczb pacjentów w remisji, zawieszonych oraz tych, którzy zakończyli leczenie. Wartość aktywnie leczonych pacjentów podana jest w protokole łącznie dla wszystkich programów i wynosi 7 202, co stanowi zaledwie 60% wszystkich pacjentów. Zakładając w uproszczeniu, że liczba aktywnie leczonych pacjentów z RZS stanowi także 60% wszystkich pacjentów z RZS zarejestrowanych w SMPT, to w 2016 r. aktywnie leczonych było 3 862 chorych. Przyjmując ten sam sposób szacowania liczby pacien-

tów z MIZS, liczba aktywnie leczonych chorych z tym rozpoznaniem wynosiłaby 672, co daje łączną liczbę 4 534 pacjentów leczonych aktywnie w ramach programu B.33.

Podobne różnice pomiędzy danymi o liczbie leczonych chorych występują w kolejnych latach. Zgodnie z danymi zawartymi w protokole nr 106 z posiedzenia ZK, które odbyło się 13 grudnia 2017 r., w programach lekowych reumatologicznych łącznie odnotowano 13 751 pacjentów (RZS – 7 164, MIZS – 1 309, ZZSK – 3 536, ŁZS – 1 722). W remisji na dzień zwołania posiedzenia znajdowało się 1 543 (RZS – 756, MIZS – 0, ZZSK – 596, ŁZS – 191). Status zawieszonego pacjenta miało 1 609 chorych (RZS – 620, MIZS – 304, ZZSK – 466, ŁZS – 219). Do 13 grudnia 2017 r. leczenie zakończyło łącznie 860 pacjentów (RZS – 492, MIZS – 220, ZZSK – 112, ŁZS – 36). Liczba aktywnie leczonych chorych we wszystkich programach na dzień posiedzenia wynosiła 8 665, co stanowiło 63% pacjentów zarejestrowanych w systemie SMPT. Można zatem założyć, że aktywnie leczonych było 4 513 chorych z RZS i 823 pacjentów z MIZS, czyli liczba chorych leczonych aktywnie w programie lekowym B.33 w 2017 r. wyniosła 5 336.

Z danych zawartych w protokole nr 117 z posiedzenia ZK, które odbyło się 19 grudnia 2018 r., wynika, iż na dzień posiedzenia zespołu w SMPT zarejestrowano 16 001 pacjentów (RZS – 8 224, MIZS – 1 577, ZZSK – 4 047, ŁZS – 2 039), przy czym jedynie 62% z nich była aktywnie leczona. Przyjmując analogiczne założenia, jak w latach poprzednich, w programie lekowym B.33 aktywnie leczonych na dzień posiedzenia było ok. 6 077 pacjentów (5 099 z RZS oraz 978 z MIZS). Dane z 2019 r., pochodzące z protokołu nr 123 z posiedzenia ZK, które odbyło się 26 czerwca 2019 r., obejmują pierwsze półrocze. Na dzień posiedzenia zespołu w SMPT odnotowano łącznie 17 420 pacjentów (RZS – 8 816, MIZS – 1 720, ZZSK – 4 401, ŁZS – 2 309), w tym 11 003 aktywnie leczonych (63%), co daje w przybliżeniu liczbę 6 638 aktywnie leczonych w programie lekowym B.33 (5 554 z RZS i 1 084 z MIZS).

Powyższe rozbieżności w liczbie aktywnie leczonych pacjentów dotyczą każdego z analizowanych okresów, a publikowane przez ZK dane nie są, niestety, danymi kompletnymi, ponieważ nie uwzględniają innych kategorii pacjentów, którzy w wybranym momencie nie są aktywnie leczeni. Nie można również wykluczyć, że z różnych powodów część pacjentów, która widnieje w SMPT jako aktywna, mogła nie otrzymać leku lub podmiot leczniczy nie rozliczył ryczałtu diagnostycznego u wszystkich chorych leczonych w ramach programu. Druga możliwość wydaje się bardziej prawdopodobna, ponieważ zgodnie z danymi udostępnionymi w ostatnim czasie przez NFZ, dotyczącymi liczby pacjentów, którzy otrzymali lek w programie (zidentyfikowanych na podstawie unikalnych numerów PESEL), w 2017 r. chorych z RZS (pacjenci powyżej 18 r.ż.) leczonych było ok. 4 700,

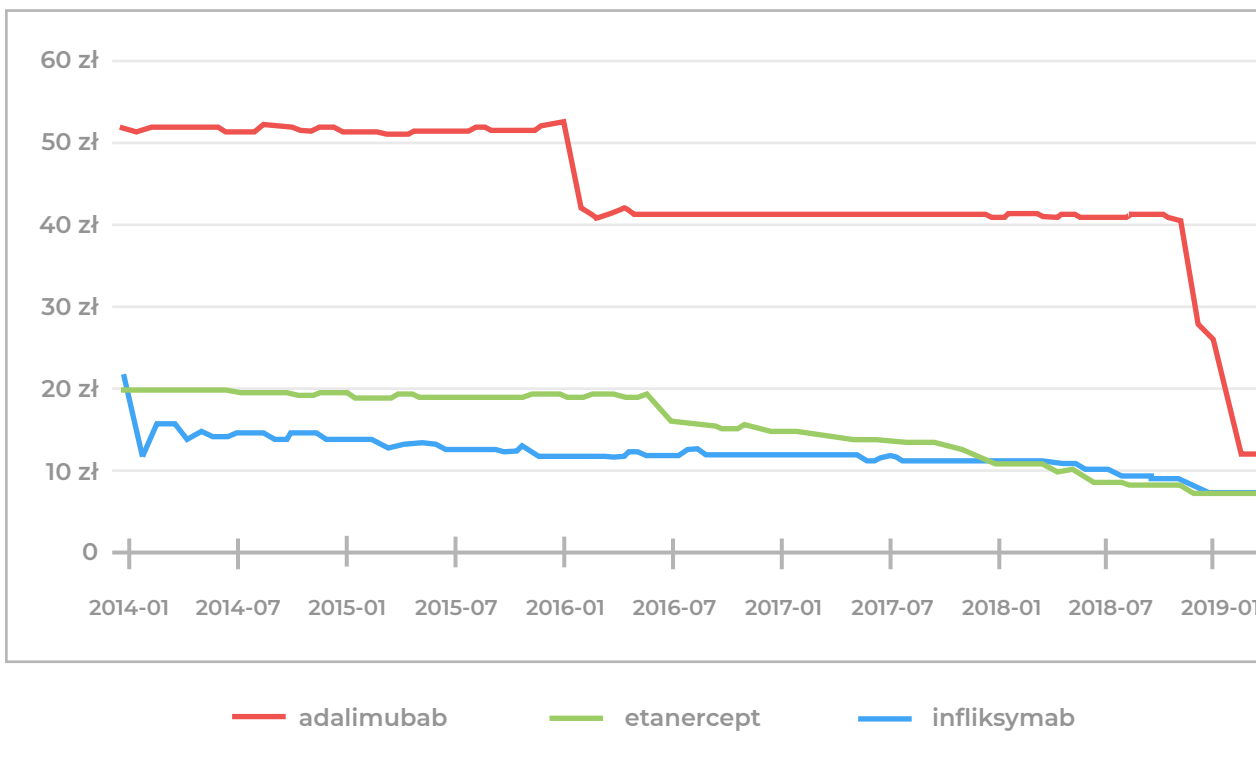
a w 2018 r. ok. 5 460, czyli więcej niż wszystkich pacjentów, dla których rozliczono ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.33. Dane dla 2019 r. nie są jeszcze dostępne, podobnie jak dla roku 2016 i lat poprzednich. Oczywiście nie powinno być rozbieżności pomiędzy liczbą pacjentów, dla których rozliczono ryczałt diagnostyczny, a liczbą pacjentów, dla których rozliczono wydanie lub podanie leku, i wymaga to dalszej analizy.

Biorąc pod uwagę wzrost wykonania kontraktu na program lekowy B.33 w roku 2018 w stosunku do roku 2016 o ok. 9,7% (sumaryczna wartość kontraktu na leki oraz świadczenia opieki zdrowotnej), należy przyjąć, iż wzrost o 27% dostępności pacjentów do leczenia wynika wprost ze spadku cen leków biologicznych, a w szczególności ceny etanerceptu, dla którego w 2016 r. wprowadzono pierwszy biopodobny odpowiednik. Wartość kontraktu przeznaczona na realizację programu lekowego B.33 przez NFZ w 2019 r. jest wstępnie o 9,6% niższa niż wykonanie z roku 2018, przy czym, jak oszacowano powyżej, w 2019 r. można się spodziewać wzrostu liczby leczonych chorych o ok. 26%. Czy wartość umów okaże się wystarczająca do sfinansowania leczenia dla prognozowanej liczby pacjentów, będzie uzależnione w głównej mierze od kwoty oszczędności, jaką płatnik publiczny osiągnie w 2019 r. dzięki objęciu refundacją kolejnych leków biopodobnych – adalimumabu oraz rytuksymabu, a także od dalszego stałego spadku cen pozostałych leków dostępnych w programie lekowym B.33.

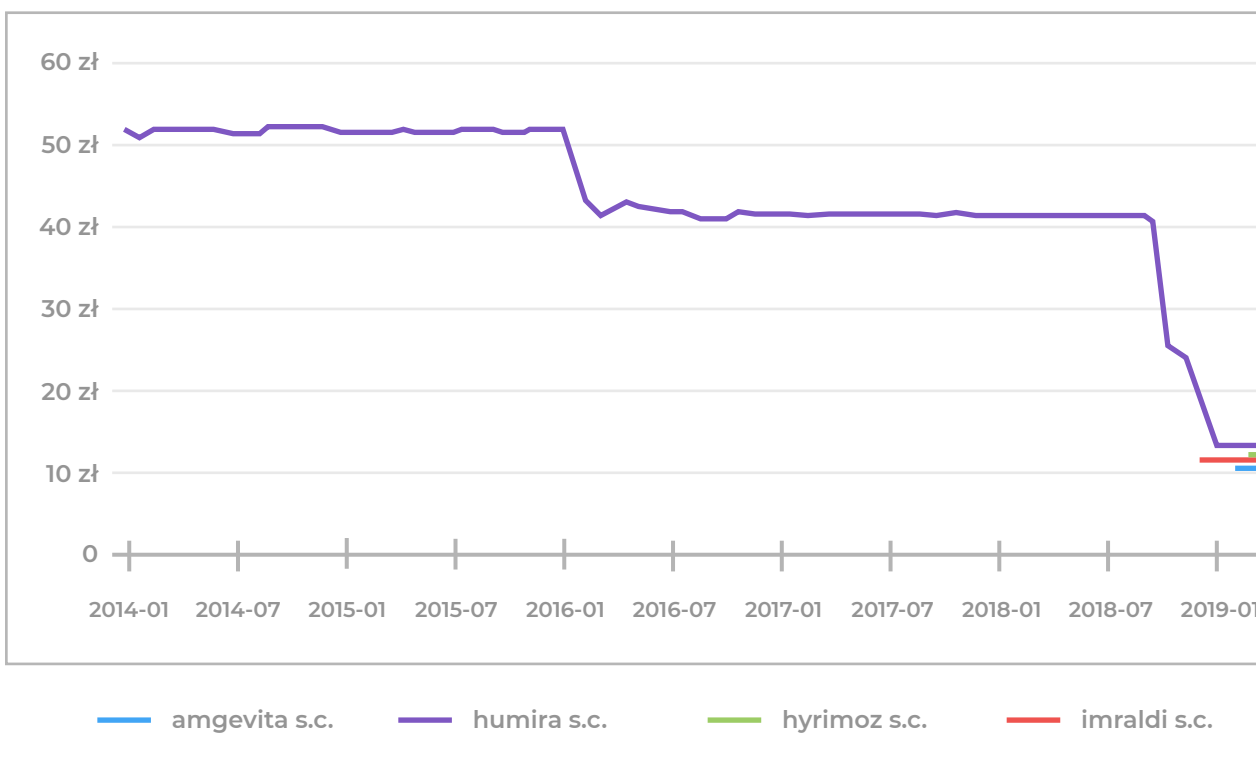
Zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym od 1 września 2019 r. cena najtańszego adalimumabu w dawce 40 mg jest niższa o 53% od ceny referencyjnego adalimumabu obowiązującej do końca grudnia 2018 r., natomiast cena pierwszego biopodobnego rytuksymabu w dawce 500 mg jest niższa o 53% od ceny referencyjnego rytuksymabu obowiązującej do końca sierpnia 2019 r. Urzędowe ceny zbytu zawarte w obwieszczeniu są cenami maksymalnymi i stanowią jedynie podstawę do obliczenia oficjalnej obniżki cen tych leków. W postępowaniach o udzielenie zamówienia publicznego cena leków biologicznych zarówno biopodobnych, jak i oryginalnych dzięki istnieniu wspólnych grup limitowych ulega dalszemu znacznemu obniżeniu.

Pierwszym biologicznym lekiem biopodobnym w programie lekowym B.33 był biorównoważny infliksymab, który został objęty refundacją 1 stycznia 2014 r. Kolejnym lekiem biopodobnym, który ukazał się na obwieszczeniu 1 lipca 2016 r., był biorównoważny etanercept. Zmianę średniej ceny 1 mg adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu w latach 2014–2018 oraz w pierwszej połowie roku 2019, a także udział w rynku poszczególnych leków biologicznych w obrębie danej cząsteczki przedstawiają wykresy 4–10.

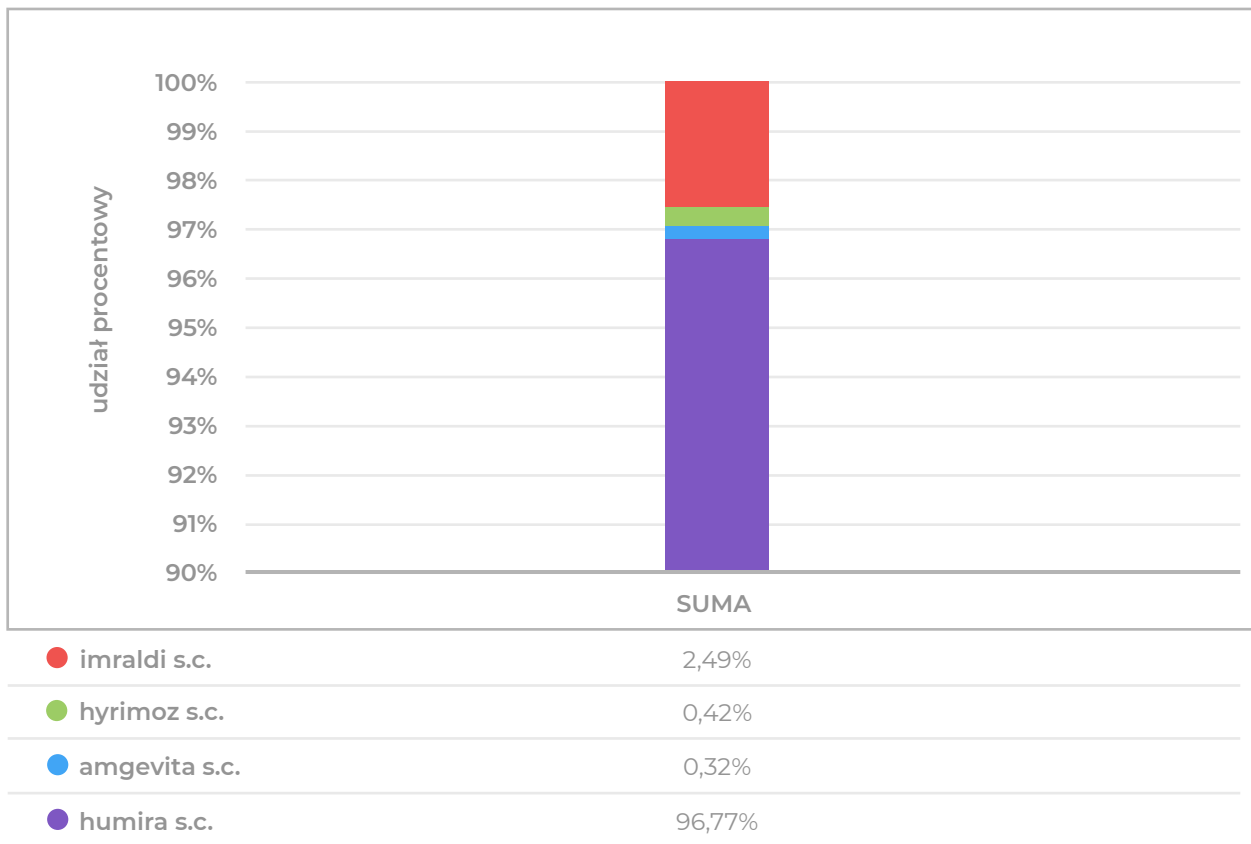
Wykres 4. Zmiana średniej ceny 1 mg adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w latach 2014–2019



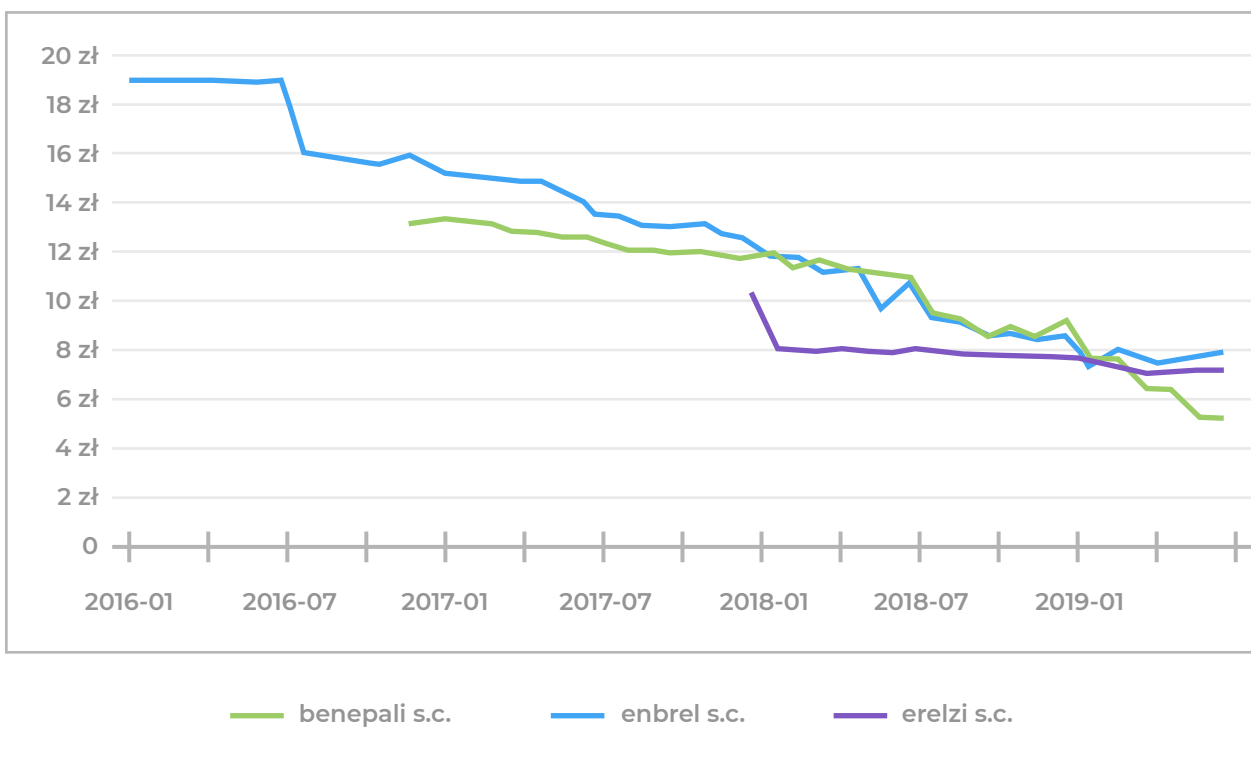
Wykres 5. Zmiana średniej ceny za 1 mg leków biologicznych w grupie adalimumabu w latach 2014–2019



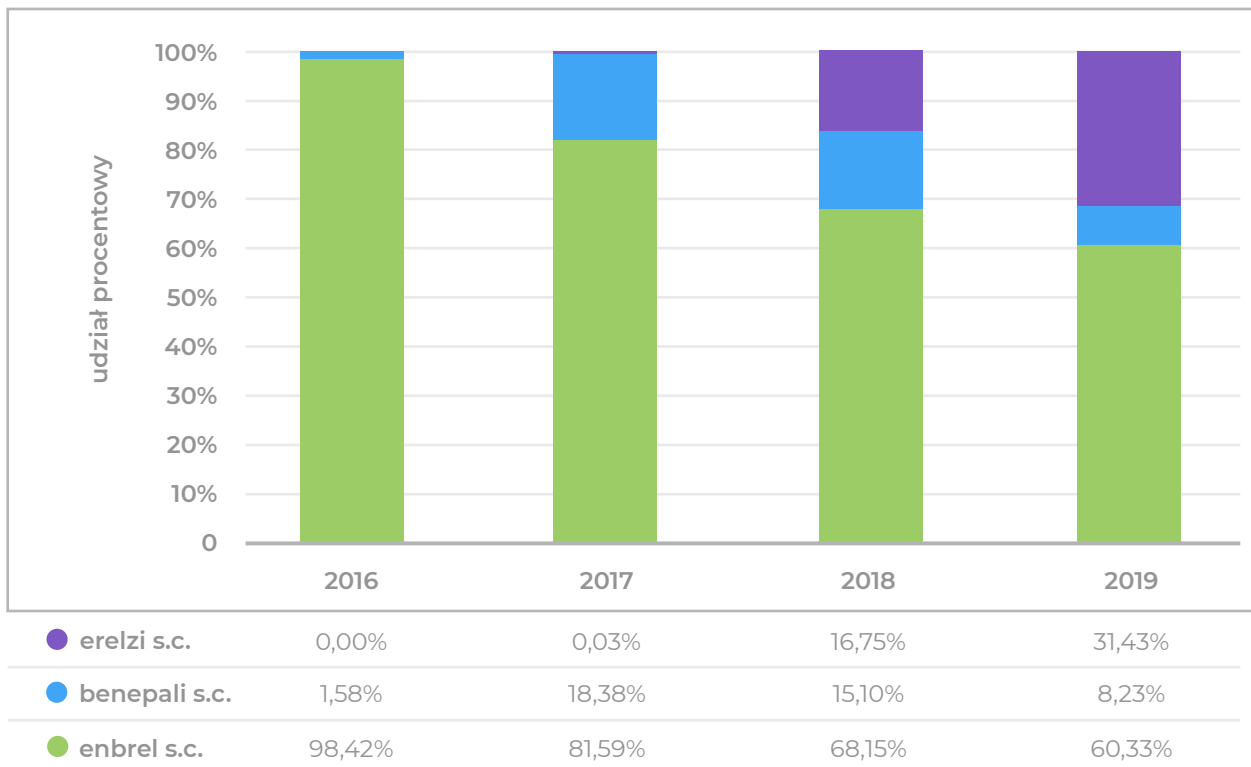
Wykres 6. Udział procentowy poszczególnych produktów leczniczych w grupie adalimumabu w 1. połowie 2019 r.



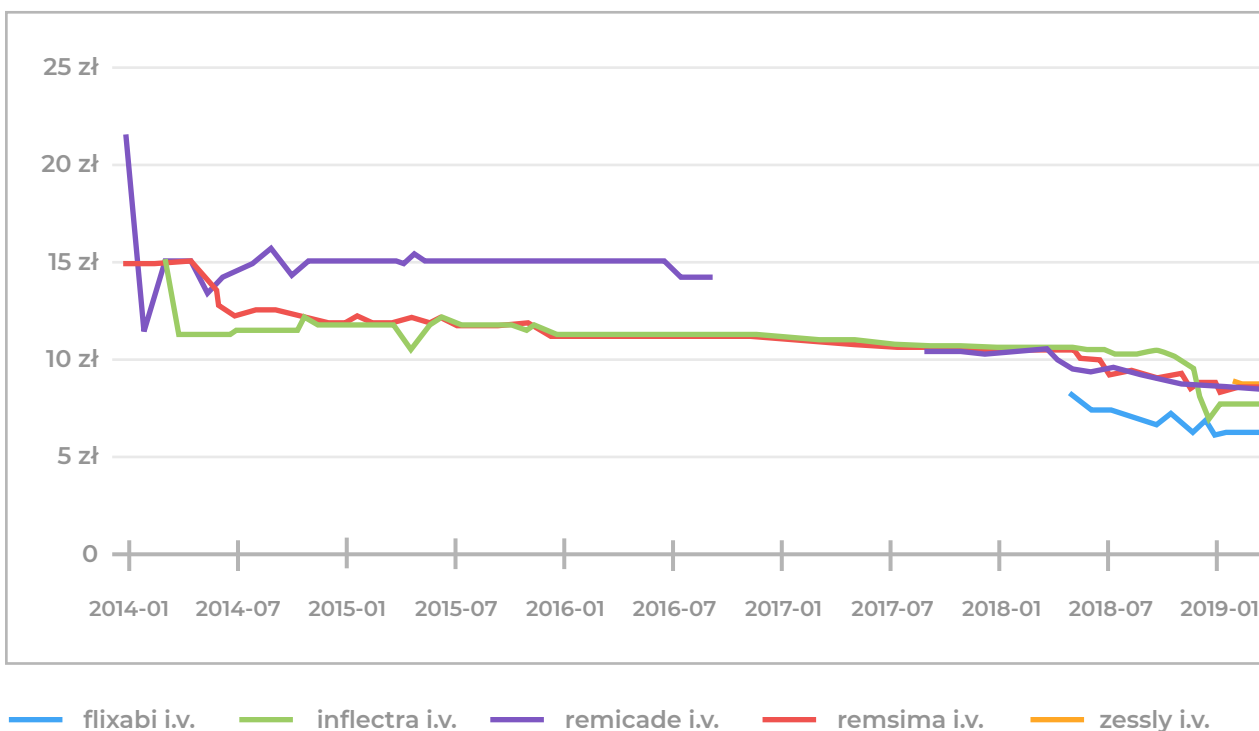
Wykres 7. Zmiana średniej ceny za 1 mg leków biologicznych w grupie etanerceptu w latach 2016–2019

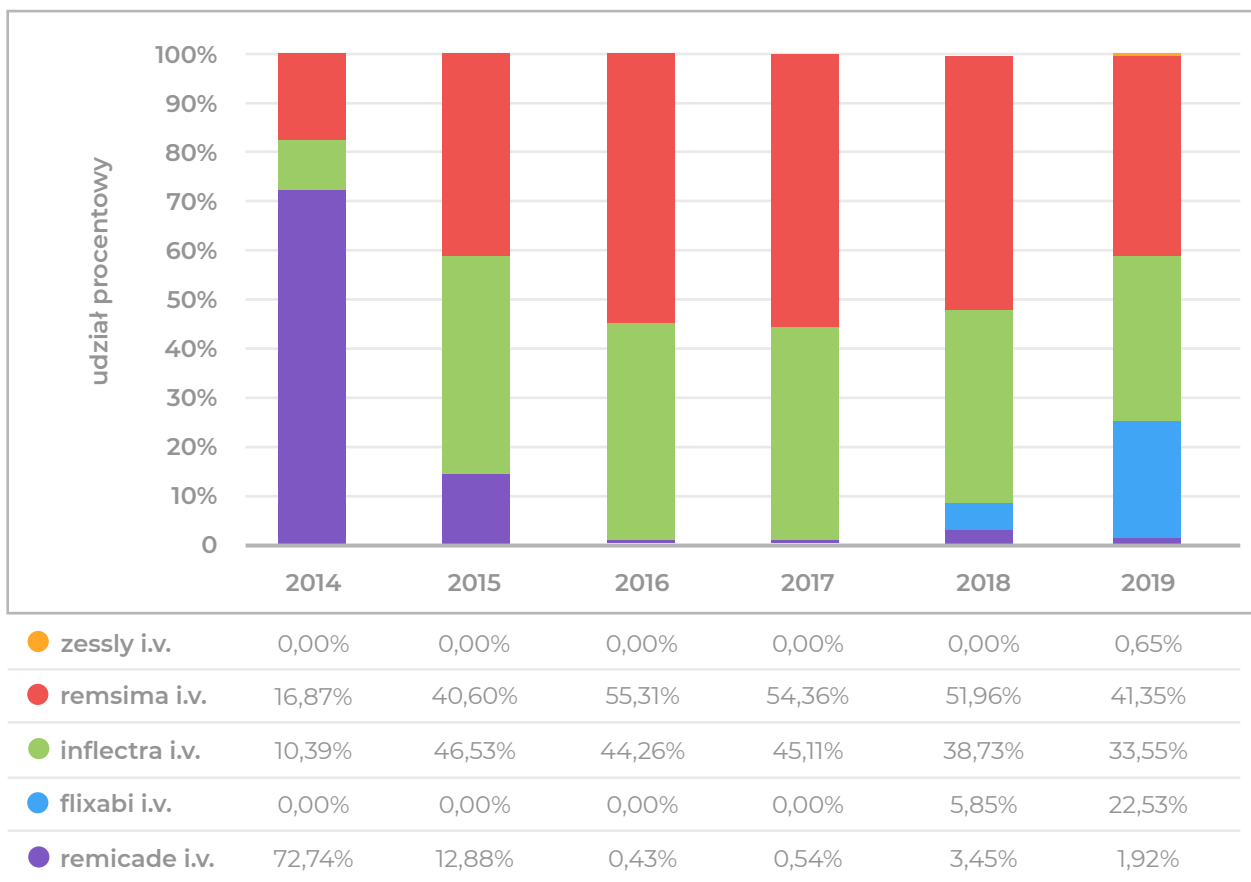


Wykres 8. Udział procentowy poszczególnych produktów leczniczych w grupie etenerceptu w latach 2016–2019



Wykres 9. Zmiana średniej ceny za 1 mg leków biologicznych w grupie infliksymabu w latach 2014–2019



Wykres 10. Udział procentowy poszczególnych produktów leczniczych w grupie infliksymabu w latach 2014–2019

Całkowita kwota oszczędności, jaką płatnikowi publicznemu przyniosą biologiczne leki biopodobne do infliksymabu, etanerceptu, adalimumabu oraz rytuksymabu w latach 2014–2019, prognozowana jest na ok. 430 mln zł. Szacowane oszczędności systemowe wynoszą w przypadku infliksymabu ok. 168 mln zł (tabela 6), w przypadku etanerceptu ok. 141 mln zł (tabela 7), w przypadku adalimumabu ok. 100 mln zł (tabela 8) oraz w przypadku rytuksymabu – ok. 26 mln zł. Szacunkowe kwoty refundacji dla infliksymabu w latach 2014–2019 zostały wyliczone przy założeniu średniej ceny miligrama referencyjnego infliksymabu obowiązującej w roku 2013, tj. roku poprzedzającym rok wejścia pierwszego biopodobnego infliksymabu, oraz liczby miligramów infliksymabu zrefundowanej przez NFZ w latach 2014–2019. Szacunkowe kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2016–2019 zostały wyliczone przy założeniu średniej ceny miligrama referencyjnego etanerceptu obowiązującej w roku 2015, tj. roku poprzedzającym rok wejścia pierwszego biopodobnego etanerceptu, oraz liczby miligramów etanerceptu zrefundowanej przez NFZ w latach 2016–2019.

Szacunkowa kwota refundacji dla adalimumabu w roku 2019 została wyliczona przy założeniu średniej ceny miligrama referencyjnego adalimumabu obowiązującej w roku 2018, tj. roku poprzedzającym rok wejścia pierwszego biopodobnego adalimumabu, oraz liczby miligramów adalimumabu zrefundowanej przez NFZ w roku 2019. Wysokość kwoty refundacji w 2019 r., zarówno dla infliksymabu, etanerceptu, jak i adalimumabu, a także liczba zużytych miligramów, zostały oszacowane na podstawie rzeczywistego wykonania za pierwsze półrocze 2019 r., przy założeniu, że stanowi ono, jak w latach poprzednich, ok. 44% wykonania za cały rok, oraz wartości refundacji za drugie półrocze wyliczonej dla średniej ceny miligrama infliksymabu, etanerceptu i adalimumabu obowiązującej w marcu 2019 r. Szacunkowa kwota oszczędności dla rytuksymabu do końca 2019 r. została policzona na podstawie nowego limitu finansowania dla leków w tej grupie limitowej oraz danych dotyczących średniej ceny referencyjnego rytuksymabu w pierwszym kwartale 2019 r., a także wolumenu jego sprzedaży w pierwszym półroczu roku 2019.

Tabela 6. Liczba mg, wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla infliksymabu w latach 2013-2019

infliksymab	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ilość (mg)	958 714,50	1 422 088,74	1 519 883,61	1 833 163,09	2 976 943,16	4 006 738,97	3 964 600,06
kwota refundacji (zł)	20 313 954,01	20 475 469,36	19 139 429,13	20 995 794,69	33 325 988,06	40 863 369,58	30 615 211,05
szacunkowa kwota refundacji (zł)	20 313 954,01	30 132 271,15	32 204 421,40	38 842 419,41	63 077 680,01	84 897 757,50	84 004 886,99

Tabela 7. Liczba mg, wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2015-2019

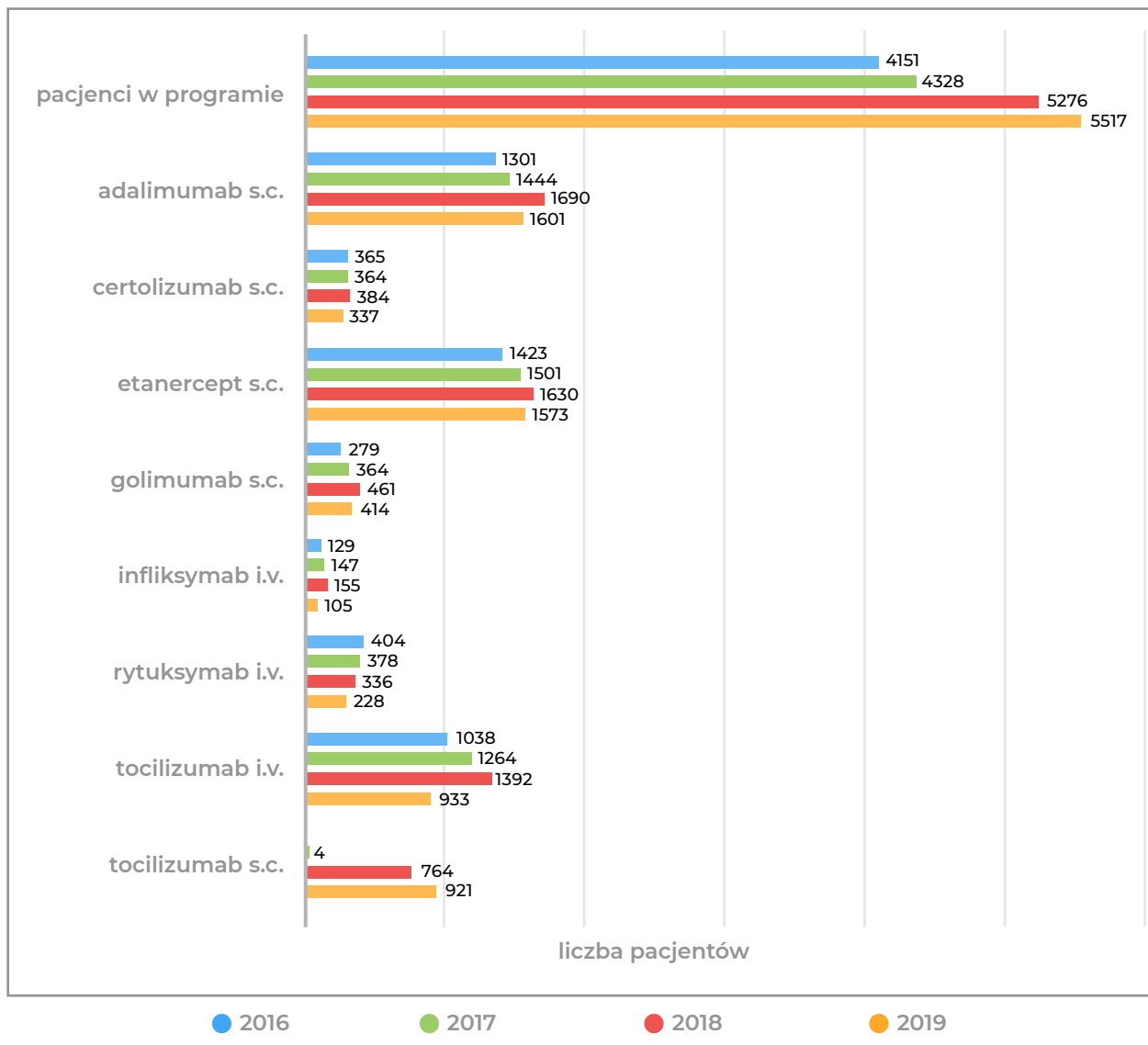
etanercept	2015	2016	2017	2018	2019
ilość (mg)	4 296 844,71	4 379 420,04	4 388 645,85	4 818 826,20	5 645 308,09
kwota refundacji (zł)	81 433 324,02	75 441 596,28	59 581 457,88	45 893 102,74	41 818 389,50
szacunkowa kwota refundacji (zł)	81 433 324,02	82 998 282,51	83 173 129,04	91 325 859,28	106 989 252,27

Tabela 8. Liczba mg, wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla adalimumabu w latach 2018–2019

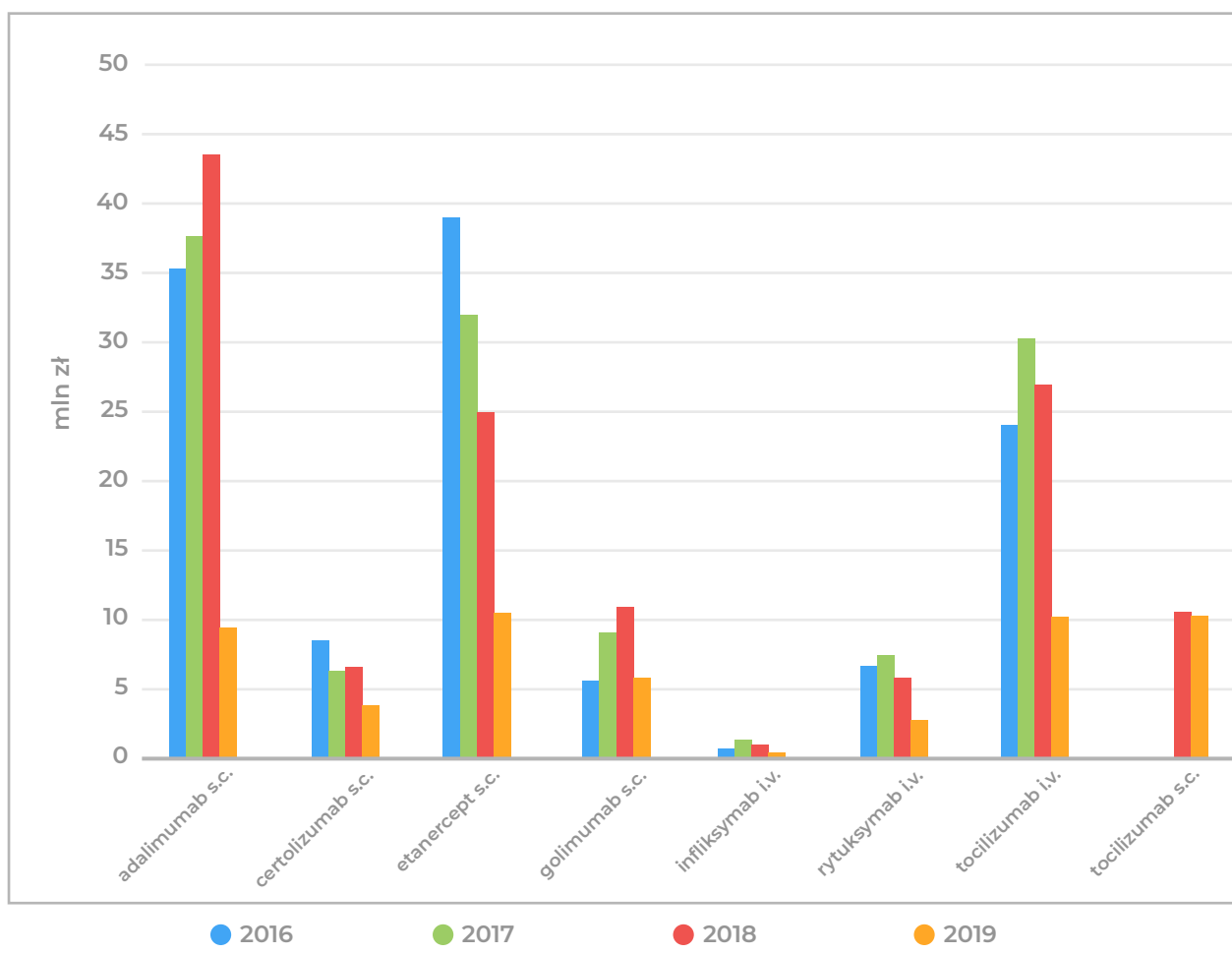
adalimumab	2018	2019
ilość (mg)	3 304 827,80	3 755 120,29
kwota refundacji (zł)	137 139 570,30	56 386 147,93
szacunkowa kwota refundacji (zł)	137 139 570,30	155 825 239,50

Spadek cen leków biologicznych w naturalny sposób otwiera drogę do leczenia większej liczby pacjentów lekami zarówno już refundowanymi w danym wskazaniu, jak i nowymi, których refundacja jest możliwa dzięki obniżeniu całkowitych kosztów leczenia w danym programie lekowym. Dane dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie w latach 2016–2019 pokazują, że nadal najczęściej wybieranymi lekami są adalimumab i etanercept, a największy przyrost dotyczy liczby chorych leczonych tocilizumabem (wykres 11). Łączna liczba pacjentów, będąca sumą chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi, jest wyższa od liczby pacjentów, dla których rozliczono w programie ryczałt diagnostyczny, opisaną na wykresie jako „pacjenci w programie”, co wynika przede wszystkim z możliwości leczenia sekwencyjnego. Oznacza to, że w danym roku ten sam pacjent mógł stosować więcej niż jeden lek. Dane dotyczące liczby chorych w trakcie terapii tocilizumabem w postaci dożylną i podskórnej w 2018 i 2019 r. także pokazują częściowo tych samych pacjentów, którzy w danym roku stosowali lek w obu postaciach. Oznacza to, że łączna liczba pacjentów leczonych tocilizumabem w 2018 r. nie wynosi z pewnością 2156, niemniej wydaje się, że tocilizumab zaczyna zdobywać pozycję dominującą. Wielkość refundacji dla poszczególnych cząsteczek w latach 2016–2019, tak jak w przypadku liczby pacjentów, jest największa dla adalimumabu, tocilizumabu i etanerceptu (wykres 12). Należy się jednak spodziewać, że w przypadku adalimumabu kwota ta ulegnie znacznemu obniżeniu.

Wykres 11. Liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w podziale na poszczególne produkty lecznicze w latach 2016–2019



Wykres 12. Wartość refundacji dostępnych opcji terapeutycznych w programie lekowym B.33 w latach 2016–2019

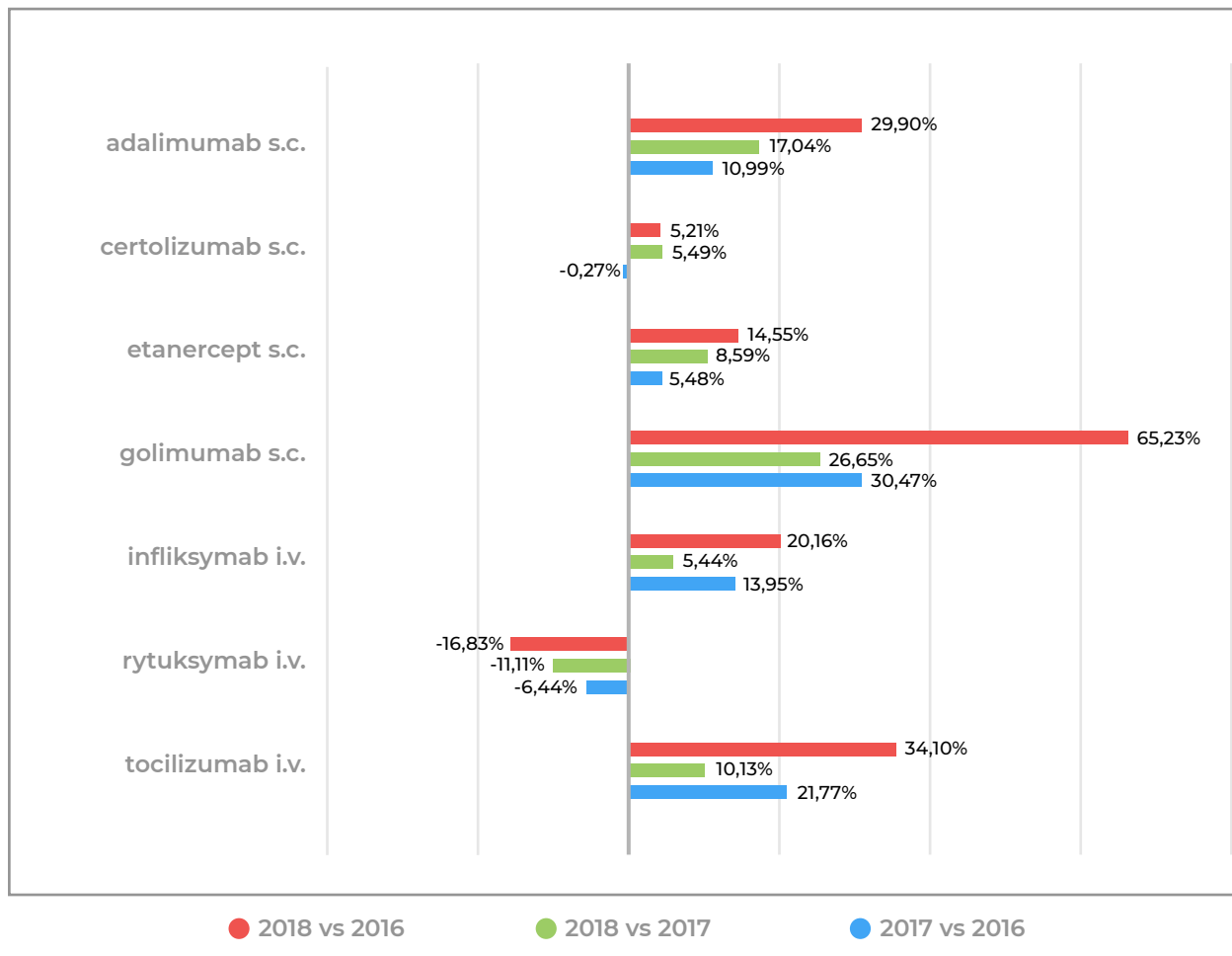


Analizując względną zmianę liczby leczonych pacjentów poszczególnymi terapiami w latach 2016–2019, można zauważyć, że najbardziej efektywna kosztowo w tamtym okresie terapia, czyli etanercept, nie stanowiła najczęściej wybieranego leku (wykres 13). Dane na wykresie nie obejmują tocilizumabu w postaci podskórnej ze względu na jego późniejszą dostępność rynkową (decyzja refundacyjna od 1 listopada 2017 r.). Największy przyrost liczby leczonych pacjentów w 2018 r. względem 2016 r. dotyczy adalimumabu – 389 chorych, co stanowi 29,9%, oraz tocilizumabu – 354 chorych, co stanowi 34,1%. Wzrost liczby pacjentów leczonych etanerceptem w tym okresie wynosił 210 chorych, co stanowiło zaledwie 14,5%. Podobnie sytuacja wyglądała w przypadku pozostałych programów lekowych, w ramach których etanercept jest refundowany, tj. w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (B.35), programie leczenia ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (B.36) oraz programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy

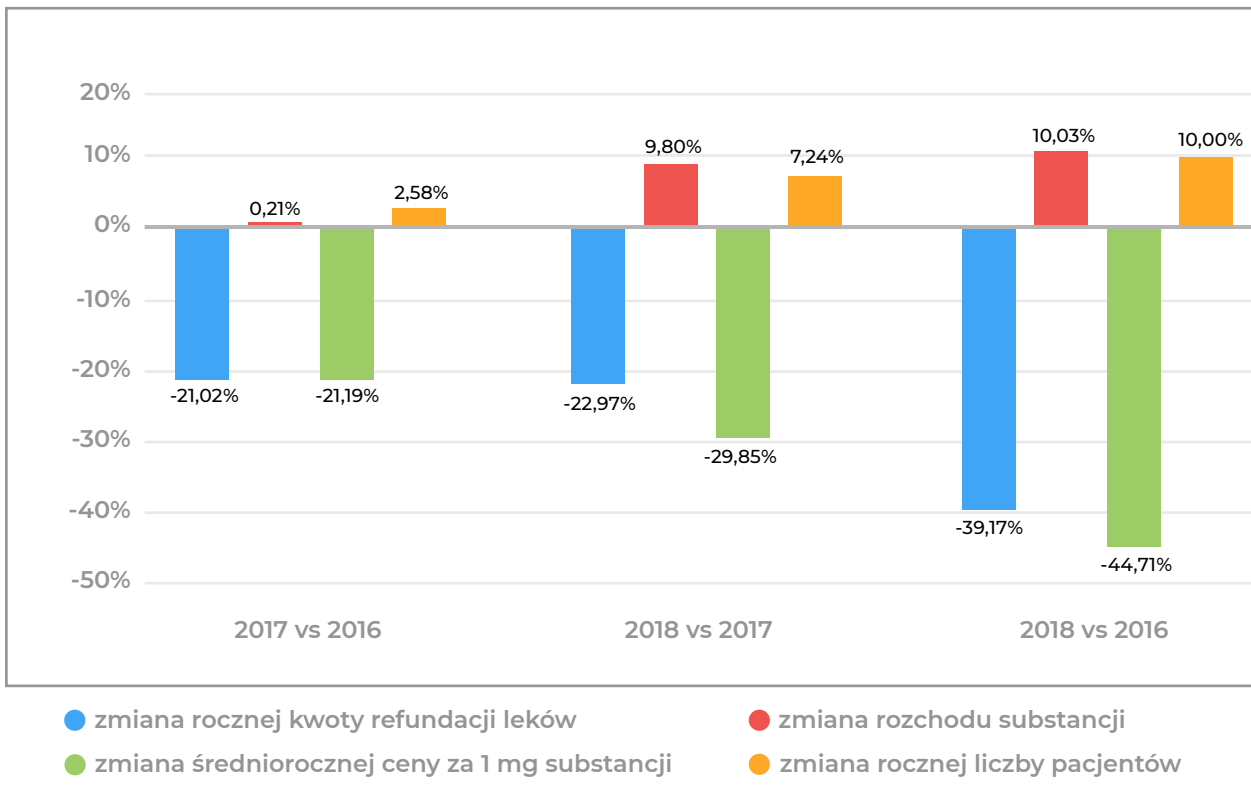
plackowatej (B.47). We wszystkich tych programach łącznie przyrost leczonych pacjentów był nieproporcjonalny do wielkości obniżki ceny leku, co wiązało się w konsekwencji ze spadkiem rocznej kwoty refundacji w kolejnych latach (wykres 14).

Największy względny przyrost pacjentów był udziałem golimumabu i wynosił ok. 65%, a liczba leczonych wzrosła o 182. Jedyną cząsteczką, w stosunku do której obserwuje się rokroczny spadek liczby leczonych chorych, jest rytuksymab. W roku 2018 odnotowano zaledwie 336 pacjentów leczonych rytuksymabem, czyli o 68 mniej niż w 2016 r., co oznacza spadek o 16,8%. Można przypuszczać, że lekiem, który obecnie w największym stopniu odpowiada za mały udział rytuksymabu, jest tocilizumab. Dzięki wysokiej skuteczności klinicznej tocilizumab zajął miejsce rytuksymabu jako terapia preferowana po nieskuteczności inhibitorów TNF-alfa. Z uwagi na częściowo wspólny mechanizm działania oraz bardziej akceptowaną dla wielu chorych postać stosowania inhibitory JAK mogą stanowić skuteczną alternatywę dla chorych z RZS leczonych w programie lekowym B.33 zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.

Wykres 13. Względne zmiany liczby pacjentów w programie lekowym B.33 w podziale na poszczególne opcje terapeutyczne w latach 2016–2018



Wykres 14. Wpływ spadku ceny etanerceptu na liczbę leczonych nim pacjentów w programach lekowych B.33, B.35, B.36 oraz B.47 w latach 2016–2018

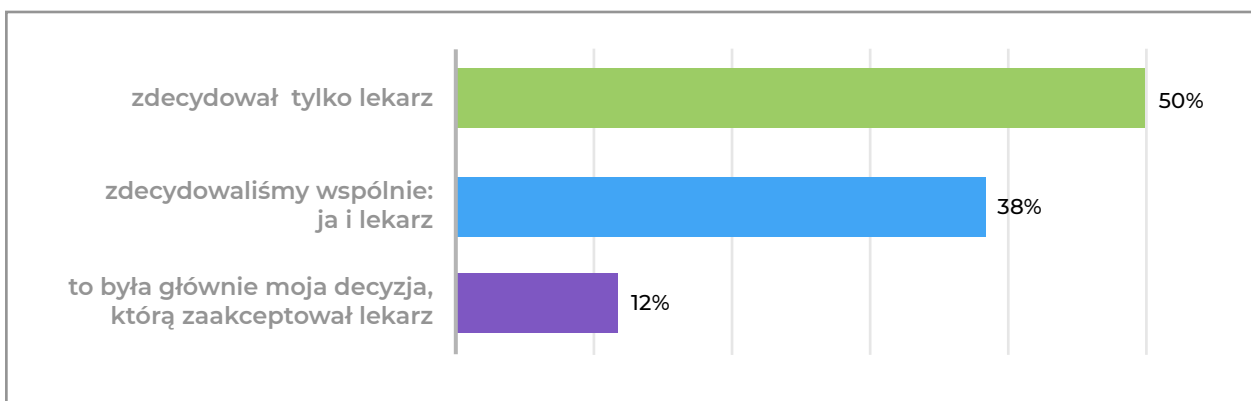




Potencjał inhibitorów kinaz janusowych
w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Z raportu dra Tomasza Sobierajskiego *Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawów* wynika, że zaledwie w co trzecim przypadku decyzja o wyborze terapii podejmowana jest wspólnie przez lekarza i pacjenta, co zgodnie z rekomendacjami EULAR powinno być standardem w codziennej praktyce. W 50% przypadków decyzję podejmuje wyłącznie lekarz, nie konsultując jej z pacjentem (wykres 15).

Wykres 15. Kto zdecydował o wyborze terapii, którą Pani/Pan stosuje?



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportu T. Sobierajski *Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawów* (2019).

Prezes Ogólnopolskiej Federacji Stowarzyszeń Reumatyków „REF” Jolanta Grygielska w komentarzu do przedstawionych wyników badania wskazuje, iż wybór terapii przez lekarza bez świadomej akceptacji pacjenta może skutkować brakiem stosowania się do zaleceń lekarskich. Konsekwencją nieprzestrzegania zasad terapii przez pacjentów są z kolei niezadowolające efekty leczenia oraz gorsza jakość życia chorych. Dlatego tak ważne jest indywidualne podejście do każdego pacjenta, który w zależności od wieku, płci, aktywności życiowej i zawodowej może preferować inny rodzaj terapii. Decydujące znaczenie dla wyboru odpowiedniego leku u poszczególnych pacjentów będą miały, oczywiście, względy medyczne, a lekarz ma obowiązek zaproponować choremu najlepszą, zgodnie ze swoją wiedzą, opcję terapeutyczną.

W przypadku porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa różnych leków u danego pacjenta powinny być wzięte pod uwagę także wymienione wcześniej czynniki, tak aby terapia była najlepiej dopasowana do konkretnego chorego i jego trybu życia.

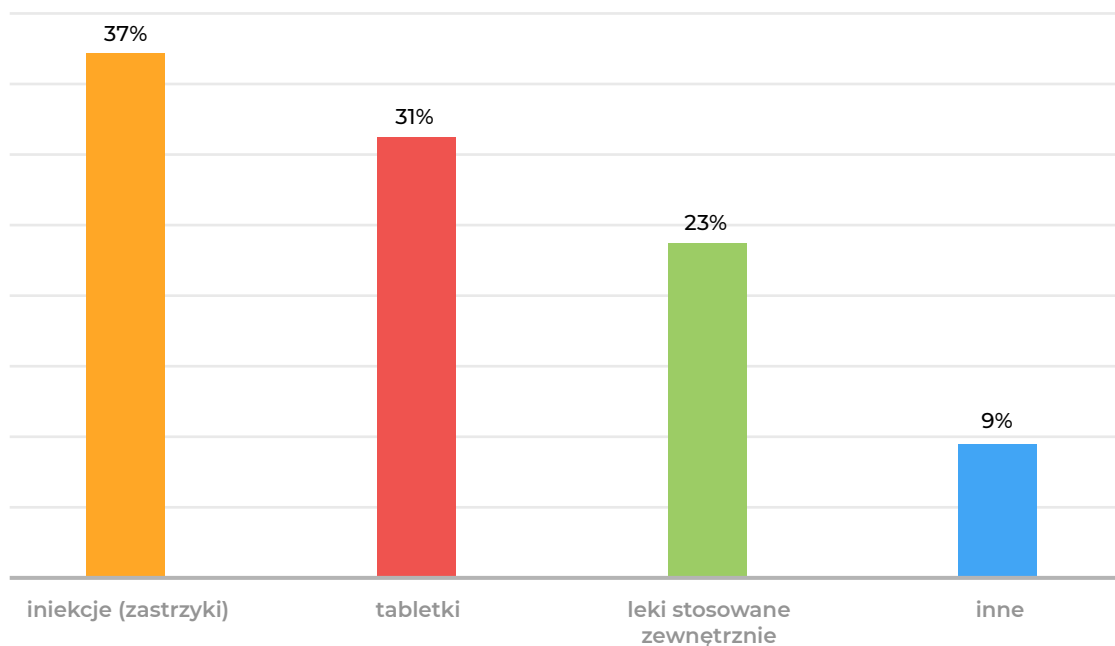
Inhibitory JAK po raz pierwszy dają możliwość wyboru leku o wygodniejszym i preferowanym dla części chorych sposobie podawania, co może poprawić stosowanie się do

zaleceń lekarskich w tej grupie pacjentów, a przez to maksymalizować szansę na osiągnięcie zamierzonego efektu terapeutycznego, którym są remisja kliniczna choroby, brak postępu strukturalnego uszkodzenia stawów, zachowanie pełnej sprawności fizycznej oraz jakości życia.

Zgodnie z wynikami badania dra Sobierajskiego, w którym wzięło udział 619 osób z RZS, aż 31% z nich wybrałoby postać doustną leku, gdyby miało taką możliwość, a 37% – postać podskórną (wykres 16). Należy jednak pamiętać, że obecnie leczenie w formie iniekcji podskórnych jest dla pacjentów synonimem skuteczniejszej terapii, a czasem też lepszej tolerancji, dlatego część z nich wskazuje na taką formę leczenia jako preferowaną. Wynika to z własnych doświadczeń chorych lub czasem nawet tylko z relacji innych pacjentów na temat skuteczności i tolerancji terapii biologicznej, a także metotreksatu w postaci podskórnej. Rozkład preferencji z uwagi na aktualnie stosowaną terapię (15% spośród badanych było leczonych w ramach programów lekowych, 56% stosowało MTX lub inne csDMARD, 42% – NLPZ, 16% – GKS, 7% – inne formy terapii lub nie stosowało leczenia w ogóle) uzupełnia powyższe obserwacje (wykres 17). W odniesieniu do znanych leków o zbliżonej skuteczności klinicznej w obu postaciach (terapię parenteralne szybciej ujawniają efekt kliniczny), jak niesterydowe leki przeciwzapalne i glikokortykosterydy, odsetek chorych, którzy wskazali na tabletki lub iniekcje, był zbliżony. W przypadku metotreksatu, z uwagi na lepszą skuteczność i tolerancję u części pacjentów, tylko nieznacznie więcej badanych wybrało postać podskórną. Natomiast spośród pacjentów leczonych aktualnie w programie lekowym 21% wskazało na postać podskórną, 12% – na postać doustną. Dostępność w programie lekowym tylko terapii podawanych parenteralnie w okresie przeprowadzania badania oraz brak wiedzy i doświadczenia pacjentów z terapiami w formie doustnej o skuteczności porównywalnej do leków biologicznych mogły mieć istotny wpływ na rodzaj udzielonej odpowiedzi. Powtórzenie badania w przyszłości, w dobie dostępu do leczenia inhibitorami JAK, pozwoli na nowo odkryć preferencje pacjentów dotyczące drogi podania skutecznego leku.

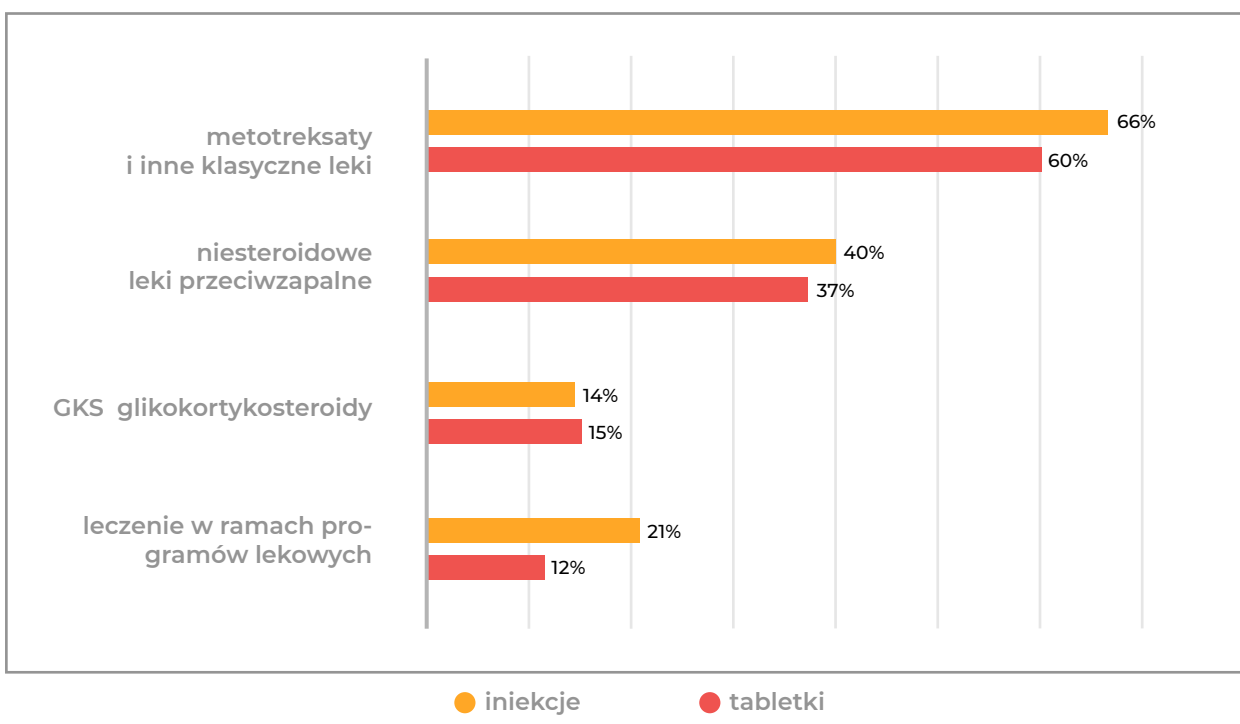
Grupą wiekową, w której postać doustna leku jest preferowana względem postaci podskórnej, są osoby młode – pomiędzy 18. a 30. r.ż. oraz osoby pomiędzy 61. a 75. r.ż., choć w tej grupie wiekowej różnica była niewielka. Osoby w wieku 31–60 lat nieznacznie częściej wskazywały na postać podskórną (wykres 18).

Wykres 16. Jeśli miałaby Pani/miałby Pan wybór dotyczący sposobu podania leku, to którą z opcji by Pani wybrała/Pan wybrał?



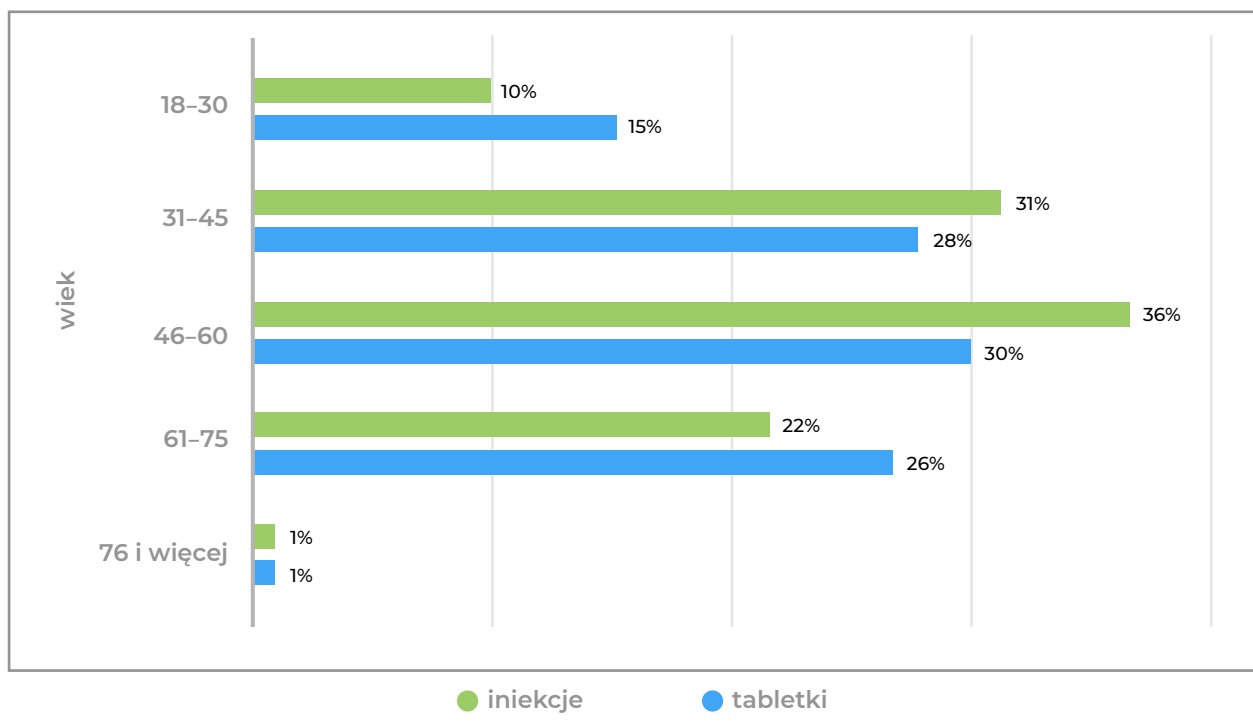
Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportu T. Sobierajski *Codzienność z reumatoidalnym zapaleniem stawów* (2019).

Wykres 17. Jeśli miałaby Pani/miałby Pan wybór dotyczący sposobu podania leku, to którą z opcji by Pani wybrała/Pan wybrał? (zestawienie w odniesieniu do rodzaju terapii)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportu T. Sobierajski *Codzienność z reumatoidalnym zapaleniem stawów* (2019).

Wykres 18. Jeśli miałyby Pani/miałby Pan wybór dotyczący sposobu podania leku, to którą z opcji by Pani wybrała/Pan wybrał? (zestawienie w odniesieniu do wieku badanych)



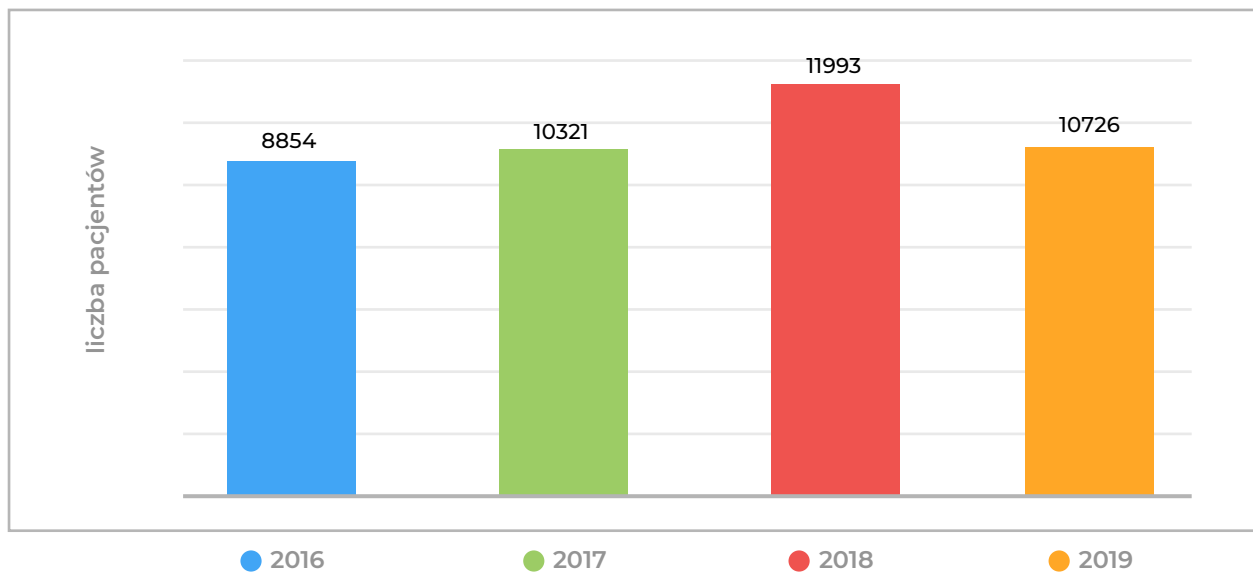
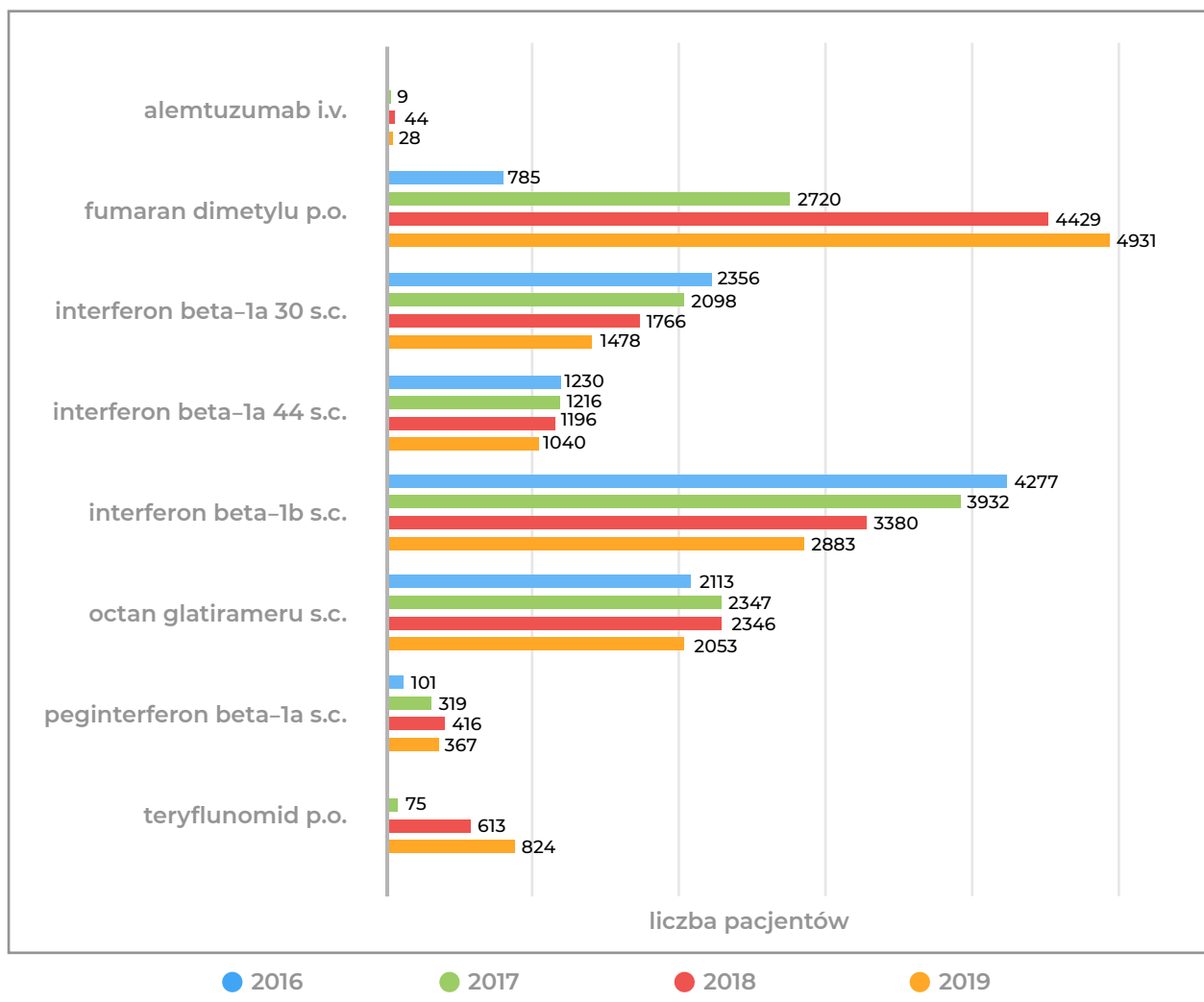
Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportu T. Sobierajski *Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawów* (2019).

W badaniu oceniającym preferencje pacjentów z RZS odnośnie sposobu prowadzonej terapii po nieskuteczności pierwszej linii leczenia w grupie 1 588 chorych stwierdzono, że najczęściej wybieraną drogą podania jest droga doustna (49%), następnie podskórna (29%) i dożylna (22%). Dawkowanie leku dwa razy dziennie było bardziej preferowane (37%) niż dawkowanie co 1–2 tygodnie (23%). Ponadto zdecydowanie więcej pacjentów chciałoby przyjmować skuteczny lek bez konieczności skojarzenia z metotreksatem (43%) niż w skojarzeniu z nim (23%). Największa grupa chorych obawiała się reakcji alergicznych związanych z podawaniem leku (40%). Prawie 37% pacjentów oczekiwało szybkiego początku działania leku w ciągu pierwszego miesiąca, a kolejne 30% efektu terapii w okresie 3 miesięcy (Alten R, et al. 2016). Dodatkowych informacji na temat preferencji drogi podania leku u kobiet dostarcza badanie przeprowadzone w grupie pacjentek z rakiem piersi, dotyczące wyboru postaci terapii hormonalnej, przy założeniu porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. W tym przypadku zdecydowana większość pacjentek, bo aż 63% wskazało na terapię doustną, tylko 24% wybrało iniekcje, a 12,5% nie miało żadnych preferencji (Fallowfield L, et al. 2006).

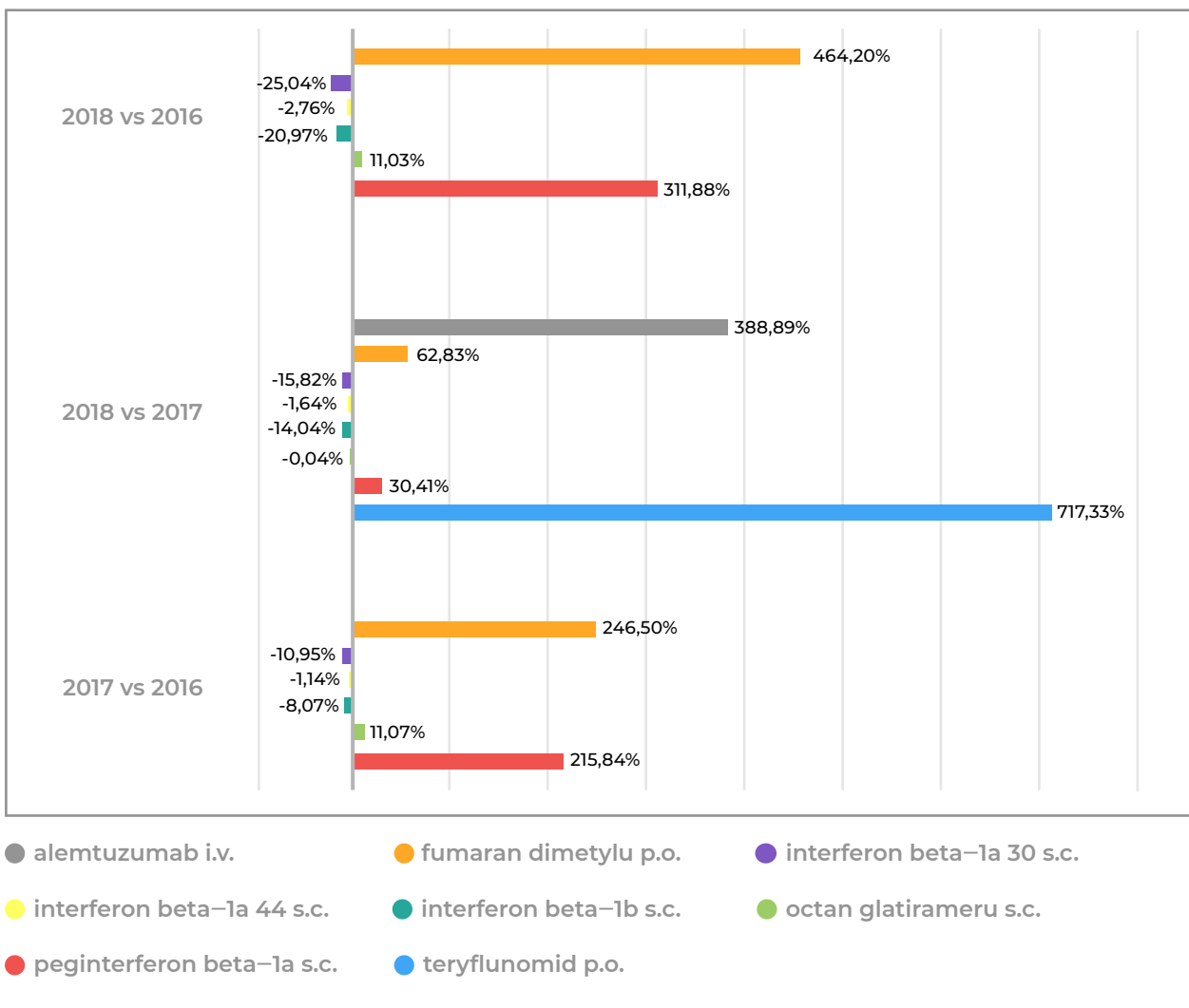
W innym badaniu, przeprowadzonym na grupie ponad tysiąca pacjentów, zaobserwowano, że terapię doustną inhibitorem JAK względem leczenia biologicznego rytuksymabem preferują przede wszystkim chorzy, dla których najważniejszym czynnikiem wyboru terapii jest droga podania (stanowili oni 6,6% wszystkich chorych, ok. 98% z nich wskazało na inhibitor JAK), oraz pacjenci obawiający się rzadkich działań niepożądanych (stanowili oni 11,2% wszystkich chorych, 60% z nich wskazało na inhibitor JAK). W grupie pacjentów, dla których ważny jest szybki początek działania leku lub którzy obawiają się infekcji (18% wszystkich pacjentów), ok. 40% wybrało inhibitor JAK (Fraenkel L, et al. 2018).

W analizie przyczyn odstawienia leczenia podskórnego inhibitorem TNF-alfa doświadczenia związane z iniekcją wskazało ok. 40% chorych. Spośród nich 6,8% wyrażało strach przed iniekcją/igłą, 10,4% nie odpowiadała częstotliwość iniekcji, 11,6% nie akceptowało samodzielnych iniekcji, u 12,4% wystąpiła reakcja niepożądana na iniekcję (zaczerwienienie/obrzęk), 13,2% podawało ból / pieczenie / dyskomfort podczas iniekcji, a 14,4% te same objawy po iniekcji (Bolge SC, et al. 2015). W kolejnym badaniu dotyczącym preferencji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano, że 54% z nich jest zwolennikami stosowania leków w postaci doustnej dwa razy dziennie zamiast leków w postaci wlewu lub iniekcji (Barclay N, et al. 2013).

Doskonałym przykładem na to, jak duża jest potrzeba indywidualizacji terapii, a w szczególności istnienia możliwości wyboru różnych postaci leków w programach lekowych, jest liczba pacjentów leczonych lekami w postaci tabletkowej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (B.29). Pierwszym lekiem w postaci doustnej, który pojawił się w programie w drugiej połowie 2016 r., był fumaran dimeptylu. W początkowych 6 miesiącach refundacji lek ten zastosowano u 785 pacjentów. W roku 2018 leczonych było 4 429 chorych, co dało ponad 460% wzrost. W pierwszej połowie 2019 r. terapię fumaranem dimetylu stosowało już 46% spośród 10 726 pacjentów (liczba pacjentów, dla których w pierwszym półroczu 2019 r. rozliczono ryczałt diagnostyczny). Drugim lekiem w postaci doustnej jest teryflunomid, refundowany w ramach programu od 2017 r. W pierwszej połowie 2019 r. teryflunomidem leczonych było 8% pacjentów. Dane te pokazują, że w ciągu trzech lat od pojawienia się pierwszego leku w postaci doustnej ponad 50% pacjentów wraz ze swoimi lekarzami prowadzącymi wybrało ten rodzaj terapii (wykresy 19–21).

Wykres 19. Liczba pacjentów w programie lekowym B.29 w latach 2016–2019**Wykres 20.** Liczba pacjentów w programie lekowym B.29 w podziale na poszczególne produkty lecznicze w latach 2016–2019

Wykres 21. Zmiana liczby pacjentów w programie lekowym B.29 w podziale na poszczególne opcje terapeutyczne w latach 2016–2018



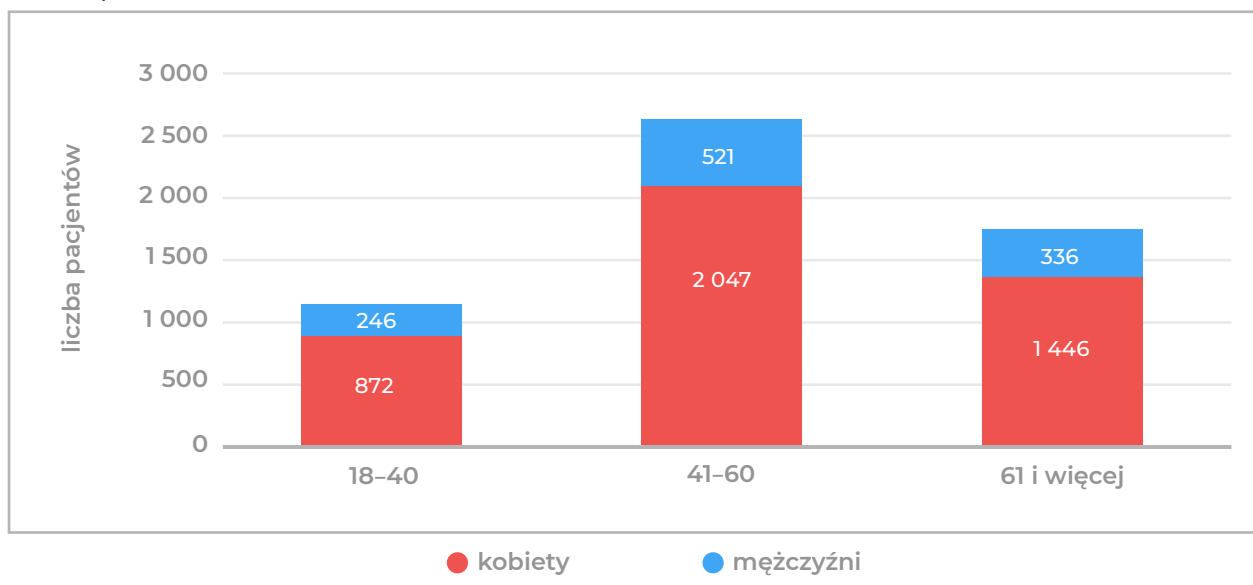
Dane dotyczące liczby unikalnych pacjentów leczonych w programie B.29, udostępnione przez NFZ, dostarczają dodatkowych cennych informacji dotyczących preferencji terapii doustnych przez chorych w różnych kategoriach wiekowych. W 2018 r. leki doustne najczęściej wybierane były przez pacjentów w wieku 18-40 lat, stanowiąc 44,5% wszystkich leków w tej grupie. Pacjentów w wieku 41-60 lat stosujących terapie w tabletkach było 34%, a powyżej 60. r.ż. – 31%.

O wyborze terapii doustnej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie decydowała wyłącznie wygodna dla chorych postać, ale też wysoka skuteczność nowych leków. Połączenie tych dwóch cech okazało się kluczowe dla szerokiego stosowania ich w praktyce klinicznej. RZS, podobnie jak stwardnienie rozsiane, dotyczy w dużej mierze osób młodych i w średnim wieku oraz aktywnych zawodowo. Możliwość stosowania

leków o skuteczności i profilu bezpieczeństwa porównywalnym do terapii biologicznych, w postaci którą preferują, daje większą szansę na uzyskanie korzystnego efektu leczenia w tej populacji chorych.

Zgodnie z danymi NFZ, dotyczącymi unikalnej liczby pacjentów w programie lekowym B.33, w 2018 r. osoby w wieku produkcyjnym pomiędzy 18. a 60. r.ż. stanowiły ok. 68%, z kolei kobiet w całej grupie leczonych chorych było prawie 80% (wykres 22). Analizując dane z programu B.29 odnośnie preferencji drogi podania leku w poszczególnych grupach wiekowych i przenosząc je na program lekowy B.33 można szacować, że w perspektywie kilku lat w odniesieniu do danych z 2018 r. inhibitorami JAK mogłoby być leczonych ok. 2 000 pacjentów. Oczywiście takie szacunki są dużym uproszczeniem i dopiero praktyka kliniczna pokaże, jak duża liczba chorych i lekarzy będzie wybierała terapie doustne. Biorąc pod uwagę fakt, że w populacji chorych z SM, podobnie jak w RZS, odsetek kobiet stanowi ok. 75–80%, rozkład preferencji może być zbliżony.

Wykres 22. Liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w poszczególnych kategoriach wiekowych w 2018 r.



Nie bez znaczenia w przypadku inhibitorów JAK jest również to, że nie wymagają one łańcucha chłodniczego w transporcie, co nie ogranicza aktywności pacjentów i ich rodzin, a przez to pozwala cieszyć się życiem na równi z osobami zdrowymi. Dla części pacjentów istotne jest także to, że efektywność inhibitorów JAK w monoterapii jest porównywalna do skuteczności terapii prowadzonej w skojarzeniu z metotreksatem, którego nietolerancja jest często powodem przerwania leczenia. W przypadku inhibitorów TNF-alfa efekt kliniczny jest wtedy mniejszy, dlatego część chorych

utrzymuje terapię metotreksatem pomimo gorszej tolerancji. Lekiem o porównywalnej skuteczności w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii jest tocilizumab, co może tłumaczyć, dlaczego w ostatnich latach był tak często wybieraną metodą terapii. Podobnie może być w najbliższej przyszłości w odniesieniu do inhibitorów JAK.

Realny dostęp pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów do terapii biologicznych oraz inhibitorów JAK w Polsce będzie zależał w najbliższym czasie od wielkości środków przeznaczanych przez płatnika na refundacje leków i realizację świadczeń w programach lekowych. Zmiana modelu realizacji i finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w ramach obowiązującego systemu może przyczynić się do zwiększenia dostępności do skutecznego leczenia dla chorych z RZS i innymi chorobami autoimmunologicznymi w Polsce (Obarska I, Stajszczyk M, 2019). Inhibitory JAK stanowią grupę leków, która w przyszłości powinna być z pewnością dostępna dla pacjentów w lecznictwie otwartym. Pojawienie się leków generycznych i wynikające z tego znaczące obniżenie ceny inhibitorów JAK, charakterystyczne dla leków syntetycznych, w dłuższej perspektywie może wpłynąć na zmianę dotychczasowych rekomendacji. W skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii mogą stanowić pierwszą linię leczenia u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.



Podsumowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów to przewlekła, heterogenna choroba zapalna, przebiegająca z postępującą destrukcją stawów.

Reumatoidalne zapalenie stawów prowadzi do różnego stopnia upośledzenia sprawności funkcjonalnej, a w konsekwencji ma negatywny wpływ na aktywność życiową i zawodową pacjentów, stanowiąc istotny problem zdrowotny i ekonomiczny.

Częstość występowania RZS w Polsce została oszacowana na 0,9% w populacji ogólnej, co oznacza, że liczba pacjentów wynosi ok. 345 700, przy czym u kobiet jest to 1,06% populacji, a u mężczyzn – 0,74%.

Współwystępowanie innych chorób u pacjentów z RZS ma istotne znaczenie dla ich rokowania i wiąże się z większą śmiertelnością.

W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają limfocyty T i B, neutrofile, makrofagi, komórki tuczne, komórki dendrytyczne i synowioocyty, czynnik martwicy nowotworów alfa, interleukina 6, a także czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów.

Szczególnie istotne znaczenie w patogenezie różnych objawów systemowych choroby ma IL-6, której przypisuje się kluczową rolę w powstawaniu bólu, zmęczenia, sztywności porannej stawów, objawów obniżonego nastroju/depresji, niedokrwistości i chorób przewlekłych, jak również zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Wczesne rozpoznanie choroby jest obecnie możliwe na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych ACR i EULAR z 2010 r.

Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej lub niskiej aktywności choroby, hamowanie strukturalnego uszkodzenia stawów i postępu niepełnoprawności, a w konsekwencji poprawa jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.

Bardzo ważnym celem terapii jest ustąpienie bólu, zmęczenia i sztywności porannej stawów – kluczowych objawów choroby z punktu widzenia pacjentów.

Z powodu heterogeniczności RZS pacjenci wymagają dostępu do leków o różnych mechanizmach działania, ponieważ przez całe życie mogą potrzebować zastosowania wielu terapii.

Leczenie powinno się opierać na decyzjach uzgodnionych wspólnie przez pacjenta i reumatologa – brak świadomej akceptacji pacjenta dotyczącej wyboru terapii może skutkować niestosowaniem się do zaleceń lekarskich.

Ogromny postęp w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów był możliwy głównie za sprawą wprowadzenia do praktyki klinicznej leków biologicznych i poprawy efektywności klasycznych terapii.

Innowacyjna, nowa grupa leków, tzw. syntetycznych leków celowanych, czyli inhibitorów kinaz janusowych (JAK), może po raz kolejny zrewolucjonizować leczenie pacjentów z RZS.

Dostęp pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów do innowacyjnego leczenia w Polsce jest bardzo mały na tle innych krajów europejskich – liczba leczonych stanowi niewiele ponad 1,5% populacji chorych.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami pierwszą linię terapii stanowią klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat.

Brak uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby za pomocą dwóch terapii klasycznych stanowi wskazanie do zastosowania leków biologicznych lub inhibitorów kinaz janusowych.

W przypadku braku skuteczności pierwszego inhibitora TNF-alfa zaleca się zastosowanie w kolejnej linii preferencyjnie leku biologicznego o innym mechanizmie działania lub inhibitora JAK, a dopiero w przypadku ich nieskuteczności kolejnego inhibitora TNF-alfa.

Pacjenci z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych powinni mieć możliwość leczenia biologicznego albo inhibitorami JAK w przypadku braku osiągnięcia celu leczenia przy użyciu jednego leku klasycznego.

Chorzy, którzy nie mogą przyjmować metotreksatu w ramach terapii skojarzonej, mogą odnieść większą korzyść z leczenia tocilizumabem oraz inhibitorami JAK niż innymi lekami biologicznymi.

Leki biologiczne z uwagi na swoją budowę wymagają podawania pozajelitowego, a immunogenność części z nich może prowadzić do utraty ich skuteczności.

Heterogeniczność reumatoidalnego zapalenia stawów sprawia, że różne leki biologiczne, pomimo odmiennych mechanizmów działania, wykazują w badaniach klinicznych zbliżoną skuteczność.

Potrzeba stale nowych leków o różnych mechanizmach działania, które mogą pozwolić na osiągnięcie celu terapii u coraz większej liczby pacjentów w całej populacji chorych z RZS.

Inhibitory JAK dają możliwość doboru leku o wygodniejszym i preferowanym dla części chorych sposobie podawania, co może poprawić stosowanie się do zaleceń lekarskich, a przez to maksymalizować szansę na osiągnięcie zamierzonego efektu terapeutycznego.

Do syntetycznych leków celowanych zarejestrowanych do terapii pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów należą baricytynib i tofacytynib.

Baricytynib i tofacytynib charakteryzują się lepszą lub porównywalną skutecznością kliniczną wobec leków biologicznych.

Profil bezpieczeństwa inhibitorów JAK jest zbliżony do leków biologicznych z wyjątkiem zwiększonego ryzyka rozwoju pólpaśca związanego z reaktywacją wirusa ospy wietrznej, co powinno być brane pod uwagę w praktyce klinicznej.

Zaleca się nieprzekraczanie zarejestrowanych dawek inhibitorów JAK w terapii pacjentów z RZS, a u chorych z obecnością czynników ryzyka choroby zatorowo-zakrzepowej rozważenie zastosowania leku o innym mechanizmie działania.

Inhibitory JAK wykazują zbliżoną skuteczność kliniczną zarówno w skojarzeniu z metotrekstem, jak i w monoterapii.

Tofacytynib i baricytynib wykazują bardzo szybki początek działania i podawane są w postaci doustnej niezależnie od posiłku, co stanowi preferowaną przez część pacjentów formę leczenia.

Inhibitory JAK nie są immunogenne, a w związku z tym nie istnieje zagrożenie utraty skuteczności terapii w wyniku tego mechanizmu.

Leki hamujące aktywność kinaz janusowych charakteryzują się krótkim czasem półtrwania, co daje w praktyce możliwość szybkiego zniesienia działania immunosupresyjnego i wiąże się z bezpieczeństwem terapii.

Od 1 września 2019 r. inhibitory JAK – baricytynib i tofacytynib – są dostępne dla polskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Realny dostęp pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów do terapii biologicznych oraz inhibitorów JAK w Polsce będzie w najbliższym czasie zależał od wielkości środków przeznaczanych przez płatnika na refundacje leków i realizację świadczeń w programach lekowych.



Spis wykresów i tabel

Spis wykresów

Wykres 1. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.33 w latach 2013–2019 w podziale na województwa (dane na 29 września 2019 r.)	67
Wykres 2. Wartość kontraktu (w mln zł) przeznaczonego na realizację programu lekowego B.33 w latach 2016–2019 (dane na 29 września 2019 r.)	69
Wykres 3. Liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w latach 2016–2019	70
Wykres 4. Zmiana średniej ceny 1 mg adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w latach 2014–2019.....	73
Wykres 5. Zmiana średniej ceny za 1 mg leków biologicznych w grupie adalimumabu w latach 2014–2019.....	73
Wykres 6. Udział procentowy poszczególnych produktów leczniczych w grupie adalimumabu w 1. połowie 2019 r.....	74
Wykres 7. Zmiana średniej ceny za 1 mg leków biologicznych w grupie etanerceptu w latach 2014–2019.....	74
Wykres 8. Udział procentowy poszczególnych produktów leczniczych w grupie etanerceptu w latach 2016–2019	75
Wykres 9. Zmiana średniej ceny za 1 mg leków biologicznych w grupie infliksymabu w latach 2014–2019.....	75
Wykres 10. Udział procentowy poszczególnych produktów leczniczych w grupie infliksymabu w latach 2014–2019	76
Wykres 11. Liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w podziale na poszczególne produkty lecznicze w latach 2016–2019	79
Wykres 12. Wartość refundacji dostępnych opcji terapeutycznych w programie lekowym B.33 w latach 2016–2019	80
Wykres 13. Względne zmiany liczby pacjentów w programie lekowym B.33 w podziale na poszczególne opcje terapeutyczne w latach 2016–2018	81
Wykres 14. Wpływ spadku ceny etanerceptu na liczbę leczonych nim pacjentów w programach lekowych B.33, B.35, B.36 oraz B.47 w latach 2016–2018	82
Wykres 15. Kto zdecydował o wyborze terapii, którą Pani/Pan stosuje?	84
Wykres 16. Jeśli miałaby Pani/miałby Pan wybór dotyczący sposobu podania leku, to którą z opcji by Pani wybrała/Pan wybrał?	86

Wykres 17. Jeśli miałyby Pani/miałby Pan wybór dotyczący sposobu podania leku, to którą z opcji by Pani wybrała/Pan wybrał? (zestawienie w odniesieniu do rodzaju terapii)	86
Wykres 18. Jeśli miałyby Pani/miałby Pan wybór dotyczący sposobu podania leku, to którą z opcji by Pani wybrała/Pan wybrał? (zestawienie w odniesieniu do wieku badanych)	87
Wykres 19. Liczba pacjentów w programie lekowym B.29 w latach 2016–2019. . . .	89
Wykres 20. Liczba pacjentów w programie lekowym B.29 w podziale na poszczególne produkty lecznicze w latach 2016–2019	89
Wykres 21. Zmiana liczby pacjentów w programie lekowym B.29 w podziale na poszczególne opcje terapeutyczne w latach 2016–2018	90
Wykres 22. Liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w poszczególnych kategoriach wiekowych w 2018 r.	91

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów wg ACR/EULAR z 2010 r.	28
Tabela 2. Szlak JAK-STAT	46
Tabela 3. Skuteczność kliniczna tofacytynibu w kluczowych badaniach u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (m.in. na podstawie Fleischmann R, et al. 2012, Lee EB, et al. 2014, Kremer JM, et al. 2013, Burmester GR, et al. 2013, van der Heijde D, et al. 2013, van Vollenhoven RF, et al. 2012, Fleischmann R, et al. 2017)	50
Tabela 4. Skuteczność kliniczna baricytynibu w kluczowych badaniach u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (m.in. na podstawie Fleischmann R, et al. 2017, Dougados M, et al. 2017, Taylor PC, et al. 2017, Genovese MC, et al. 2016)	51
Tabela 5. Liczba ośrodków realizujących program lekowy B.33 oraz wartość kontraktu przypadająca na jednego mieszkańca w poszczególnych oddziałach wojewódzkich NFZ w 2018 r.	68
Tabela 6. Liczba mg, wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla infliksymabu w latach 2013-2019.	77
Tabela 7. Liczba mg, wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2015-2019	77
Tabela 8. Liczba mg, wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla adalimumabu w latach 2018-2019	78



Piśmiennictwo

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 36: 182–88.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580–1588.
- Aletaha D, Smolen JS. Achieving Clinical Remission for Patients With Rheumatoid Arthritis. *JAMA.* 2019; 321(5): 457–458.
- Alten R, Krüger K, Rellecke J, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10: 2217–2228.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315–324.
- Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmunity.* 2010; 34: J258–J265.
- Bakalos G, Zintzara E. Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: A Systematic Literature Review. *Clinical Therapeutics.* 2019; 41(1): 155–173.
- Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017 Apr; 77(5): 521–546.
- Barclay N, Tarallo M., Hendrikx T, et al. Patient Preference for oral versus injectable and intravenous methods of treatment for rheumatoid arthritis ISPOR-EU 2013; Poster PMS78.
- Batko B, Stajszyk M, Świerkot J, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis in Poland: A Nationwide Study. *Arch Med Sci.* 2019; 15(1): 134–140.
- Batko B, Urbański K, Świerkot J, Wiland P, Raciborski F, Jędrzejewski M, Koziej M, Cześnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ, Stajszyk M. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Sep; 38(9): 2473–2481.
- Bechman K, Yates M, Galloway JB. The new entries in the therapeutic armamentarium: the small molecule JAK inhibitors, *Pharmacological Research.* 2019, doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104392.
- Biggioggero M, Mesina F, Favalli EG. The Use of Rheumatic Disease Comorbidity Index for Predicting Clinical Response and Retention Rate in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors. *Biomed Res Int.* 2019 Jan 10; 2019: 6107217.
- Biosimilars – Position Paper. Updating position statement from the European League Against Rheumatism (EULAR) Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism in Europe (PARE). August 2018.
- Bird P, Hall S, Nash P, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD open.* 2019; 5(1): e000742.
- Bolge SC, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *Patient Preference Adherence.* 2015; 9: 121–131.
- Bongartz T, Nannini C, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(6): 1583–1591.
- Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19(12): 79.
-

- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 09; 381(9865): 451–460.
- Cacalano NA, Migone TS, Bazan F, Hanson EP, Chen M, Candotti F, et al. Autosomal SCID caused by a point mutation in the N-terminus of Jak3: mapping of the Jak3-receptor interaction domain. *The EMBO journal*. 1999 Mar 15; 18(6): 1549–1558.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Olumiant, INN-baricitinib – Europa EU. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170213136870/anx_136870_pl.pdf.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Xeljanz, INN-tofacitinib citrate – Europa EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_pl.pdf.
- Charles-Schoeman C, Burmester G, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(7): 1293.
- Charles-Schoeman C, Fleischmann R, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015 Mar; 67(3): 616–625.
- Chen YM, Huang WN, Liao T, et al. Comparisons of hepatitis C viral replication in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab, abatacept and tofacitinib therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun; 78(6): 849–850.
- Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *Journal of medicinal chemistry*. 2014 Jun 26; 57(12): 5023–5038.
- Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(7): 1253–1262.
- Combe B, Balsa A, Sarzi-Puttini P, et al. Efficacy and safety data based on historical or pre-existing conditions at baseline for patients with active rheumatoid arthritis who were treated with baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 1135–1138.
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1316–1322.
- Cruz-Orengo L, Daniels BP, Dorsey D, et al. Enhanced sphingosine-1-phosphate receptor 2 expression underlies female CNS autoimmunity susceptibility. *J Clin Invest*. 2014; 124(6): 2571–2584.
- Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016 May; 75(5): 831–841.
- Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(10): 1843–1847.
- Damento GM, Pulido JS, Abbott BA, et al. TNF-alpha inhibition and other immunosuppressants in the development of uveal and cutaneous melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94: 1287–1295.
- D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, et al. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2017; 9: 21–28.
- De Almeida DE, Ling S, Pi X, et al. Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. *J Immunol*. 2010; 185: 1927–1934.
-

- Desai RJ, Pawar A, Weinblatt M, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Jun; 71(6): 892–900.
- Dougados M, van der Heijde D. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. 2017 Jan; 76(1): 88–95.
- Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nature Reviews Immunology*. 2006 11/01/online; 6: 836.
- EMA. Olumiant: EPAR – Product Information EMEA/H/C/004085-II/0001 16/03/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf.
- EMA. Xeljanz: EPAR - Product Information EMEA/H/C/004214-IB/0001 31/03/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf.
- Fallowfield L, Atkins L, Catt S, et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Annals of Oncology*. 2006; 17(2): 205–210.
- Finckh A, Herzog L, Scherer A, et al. THU0174 Drug retention of tofacitinib versus biologic antirheumatic agents in rheumatoid arthritis: observational data from the swiss scqm registry. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(Suppl 2): 267–267.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012 Aug 09; 367(6):495–507.
- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29; 390(10093):457–468.
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017 Mar; 69(3):506–517.
- Fraenkel L, Nowell WB, Michel G, Wiedmeyer C. Preference phenotypes to facilitate shared decision-making in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(5):678–683.
- Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 183–89.
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 510–515.
- Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: an updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):308–309.
- Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: an updated integrated safety analysis. Presented as an oral presentation at: European League Against Rheumatism (EULAR) Annual Meeting; June 12–15, 2019; Madrid, Spain.
- Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 2011; 186(7): 4234–4243.
-

- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(16): 1525–1536.
- Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 2184–2188.
- Haan C, Rolvering C, Raulf F, et al. Jak1 Has a Dominant Role over Jak3 in Signal Transduction through γ c-Containing Cytokine Receptors *Chemistry & Biology*. 2011/03/25/; 18(3): 314–323.
- Hoffmann M, Hayer S, Steiner G. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Induction of autoimmune responses by proinflammatory stimuli. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 391–400.
- Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon?. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 2111–2125.
- Hyldgaard C, Hilberg O, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(10): 1700–1706.
- Ishikawa Y, Hashimoto M, Ito H et al. Anti-nuclear antibody development is associated with poor treatment response to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct; 49(2): 204–210.
- Jiang X, Frisell T, Askling J, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors?. *Arthritis Rheum*. 2015; 67: 352–362.
- Kasperkovitz PV, Timmer TC, Smeets TJ, et al. Fibroblast-like synoviocytes derived from patients with rheumatoid arthritis show the imprint of synovial tissue heterogeneity: evidence of a link between an increased myofibroblast-like phenotype and high-inflammation synovitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 430–441.
- Kavanaugh AF GJ, Bingham C III, Chen C, et al. Real World Results from a Post-Approval Safety Surveillance of Tofacitinib (Xeljanz): Over 3 Year Results from an Ongoing US-Based Rheumatoid Arthritis Registry [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016; 68 (suppl 10).
- Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 165–174.
- Kennedy A, Ng CT, Binińska M, et al. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 711–721.
- Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017.
- Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene*. 2002 Feb 20; 285(1–2): 1–24.
- Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 8–14.
- Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2013 r.
- Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2014 r.
-

Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2015 r.

Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2016 r.

Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2017 r.

Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2018 r.

Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do marca 2019 r. oraz informacja o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN(GTIN) od stycznia do czerwca 2019 r.

Kontny E, Maśliński W. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009/2010 – nowe trendy. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2010; 13–35.

Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I – odpowiedź nabyta, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. *Reumatologia*. 2011; 49, 1: 47–54.

Krause ML, Matteson E. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *World J. Orthop.*, 2014; 5: 283–291.

Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013 Aug 20; 159(4): 253–261.

Kremer JM, Genovese MC, Keystone E, et al. Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2017 May; 69(5): 943–952.

Kucharz EJ, Stajszyk M, Batko B, et al. Biopodobne leki biologiczne w reumatologii. *Forum Reumatologiczne*. 2017; 3(4): 191–204.

Kucharz EJ, Stajszyk M, Kotulska-Kucharz A, et al. Tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: position statement of experts of the Polish Society for Rheumatology. *Reumatologia*. 2018; 56(4): 203–211, doi:10.5114/reum.2018.77971.

Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2014 Jun 19; 370(25): 2377–2386.

- Machado MAdÁ, Moura CSd, Guerra SF, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2018 March 23; 20(1): 60.
- McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1): 124–131.
- Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib Or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(16): 1537–1550.
- Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg B, et al. Effect of Magnetic Resonance Imaging vs Conventional Treat-to-Target Strategies on Disease Activity Remission and Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: The IMAGINE-RA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321(5): 461–472.
- Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib Therapy for Rheumatoid Arthritis: A Direct Comparison Study between Biologic-naïve and Experienced Patients. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2018 Mar 1; 57(5): 663–670.
- Mueller R MF, Popp F, von Kempis J. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis of Real-World Data from the St. Gallen Cohort [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).
- Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007 Mar 01; 178(5): 2623–2629.
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 516–528.
- Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, et al. SATo293 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the third interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(Suppl 2): 1010–1011.
- NFZ. Informator o zawartych umowach.
- NFZ. Statystyki.
- Ng CT, Biniecka M, Kennedy A, et al. Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1389–1395.
- Nikiphorou E, de Lusignan S, Mallen C, et al. Prognostic value of comorbidity indices and lung diseases in early rheumatoid arthritis: a UK population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 3. pii: kez409.
- Obarska I, Stajszczyk M. Raport: Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych. *HealthCare System Navigator*, Warszawa 2019, ISBN978-83-955345-0-8. http://hcsnavigator.pl/wycena_swiadczen_w_programach_lekowych.pdf.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 – 1 września 2019 r.
- Olesińska M., Ostanek L., Majdan M, et al. Płodność, planowanie ciąży i farmakoterapia w okresie ciąży, porodu i karmienia piersią u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz inne zapalne choroby stawów. *Reumatologia*. 2014; 52: 7–21.
- O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr; 72 Suppl 2: ii111–115.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*. 2015; 66: 311–328.
-

- Ostensen M, Cetin I.: Autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2015; 29: 658–670.
- Papp KA, Menter MA, Raman M, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2016; 174(6): 1266–1276.
- Perez-Baos S, Barrasa JI, Gratal P, et al. Tofacitinib restores the inhibition of reverse cholesterol transport induced by inflammation: understanding the lipid paradox associated with rheumatoid arthritis. *British journal of pharmacology*. 2017 Sep; 174(18): 3018–3031.
- Pope JE, Keystone E, Jamal S, et al. Persistence of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open Label, Long Term Extension Studies up to 9.5 Years. *ACR Open Rheumatology*. 2019; 1(2): 73–82.
- Przepiera-Będzak H, Brzosko M. Komentarz. W: Goncerz G., Tuchocka-Kaczmarek A.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów syntetycznymi i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Omówienie zaleceń European League Against Rheumatism 2016. *Med. Prakt.*, 2017; 7–8: 14–18.
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 529–535.
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou KI, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2017; 76: 1101–1136.
- Reed GW, Gerber RA, Shan Y, et al. THU0132 Comparative Effectiveness of TNFI and Tofacitinib Monotherapy in Clinical Practice: Results from Corrona Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(Suppl 2): 228.
- Reitsma MB, Fullman N, Ng M, ET AL. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Tobacco Collaborators. *Lancet*. 2017; 389: 1885–1906.
- Richez C, Truchetet ME, Kostine M, et al. Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017 Sep; 18(13): 1399–1407.
- Richez Ch, Schaefferbeke T, Dumoulin Ch, et al. Myeloid dendritic cells correlate with clinical response whereas plasmacytoid dendritic cells impact autoantibody development in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R100, doi:10.1186/ar2746.
- Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 1463–1471.
- Sawamukai N, Yukawa S, Saito K, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signalling. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 952–959.
- Schwartzman S, van Vollenhoven R, Matsumoto A, et al. SAT011 Efficacy of tofacitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis by baseline c-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(Suppl 2): 918.
- Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk?. *Drug Saf*. 2018; 41: 645–653.
- Scott LJ. Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2013 June 01; 73(8): 857–874.
- Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 903–907.
-

- Silman AJ, Pearson JE, Pincus T, et al. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4 (suppl 3): S265–72.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1–26.
- Smolen J, Genovese M, Takeuchi T, et al. THU0166 Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active RA: An Integrated Analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75(Suppl 2): 243–244.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22; 388(10055): 2023–2038.
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheum.* 2015; 11: 276–89.
- Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BE-ACON). *Ann Rheum Dis.* 2016.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 960–977.
- Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019 Jan; 46(1): 7–18.
- Sobierajski T. Raport. Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawow. http://ref.org.pl/RZS_raport_web.pdf.
- Sokka T, Kautiainen H, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R42.
- Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *Q J Med.* 2010; 103: 139–146.
- Stajszczyk M, Obarska I, Brzosko M, et al. Leki biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce – jak zwiększyć dostęp pacjentów do terapii. *Forum Reumatologiczne.* 2018; 4(2): 1–8.
- Stajszczyk M, Świerkot J, Batko B, Wiland P. Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis Treatment in Poland: Retrospective Analysis of Patients in Routine Clinical Practice. *J Clin Rheumatology.* 2016; 22(3): 123–124.
- Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392: 1923–1994.
- Stoff er MA, Schoels M, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 16–22.
- Strand V, Ahadieh S, French J, et al. Systematic review and metaanalysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment In rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis research & therapy.* 2015; 17: 362–362.
- Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(3): 504–510.
- Świerkot J, Pawłowska J. Aspekty genetyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W: *Reumatologia 2009/2010 – nowe trendy.* Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2010; 37–56.
-

- Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpetery A, et al. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 299–306.
- Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2018.
- Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb; 78(2): 171–178.
- Tanaka Y, Fautrel B, Keystone EC, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to non-response and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul; 78(7): 890–898.
- Tarp S, Jørgensen TS, Furst DE, et al. Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun; 48(6): 958–966.
- Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1 58(Supplement_1): i17–i26.
- Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, et al. Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial. *J. Clin. Med*. 2019; 8(6): 831.
- Taylor PC, Kremer JM, Emery P, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018; 77(7): 988–995.
- Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul; 71(7): 1042–1055.
- Teixeira L, Fonseca AR, Eugénio G, et al. Management of infections in rheumatic patients receiving biological therapies. The Portuguese Society of Rheumatology recommendations. *Acta Reumatol. Port.*, 2016; 41: 287–304.
- Uchwała nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017r.
- Uchwała nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.
- Uchwała nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018r.
- Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2011. 122.696).
- van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study *Arthritis & Rheumatology*. 2019 6 June; 71(6): 878–891.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-fourmonth phase III randomized radiographic study. *Arthritis and rheumatism*. 2013 Mar; 65(3): 559–570.
- van der Heijde D., Schiff M., Tanaka Y, et al. Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2019;5:e000898.
-

- van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM, et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 746–753.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012 Aug 9; 367(6): 508–519.
- Villarino AV, Kanno Y, O’Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nature immunology*. 2017 Mar 22; 18(4): 374–384.
- Vuilleumier N, Bas S, Pagano S, et al. Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2640–2650.
- Weinblatt M TP, Burmester GR, Witt S, et al. Cardiovascular Safety during Treatment with Baricitinib in Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2017; 69 (suppl 10).
- Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014 Oct; 66(10): 2675–2684.
- Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nature reviews Rheumatology*. 2017 Apr; 13(4): 234–243.
- Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2016 Nov; 68(11): 2612–2617.
- Xie F, Yun H, Levitan EB, et al. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: a direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2018 Sep 3.
- Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann RheumDis*. 2019 May 14. pii: annrheumdis-2018-214846.
- Yamaoka K. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an update, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019; 15(6): 577–588.
- Zamora-Legoff JA, Krause ML, et al. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2017; 56(3): 344–350.
- Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn.zm.).
-

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie mają charakteru promującego którykolwiek z wymienionych w raporcie produktów leczniczych. Zostały użyte jedynie w celach informacyjno-edukacyjnych.