

Xeljanz[®] (tofacytynib)

*w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2017

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 września 2017 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	8
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	12
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	13
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	15
1.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (ICD-10: M05, M06).....	15
1.2.2. Etiologia i patogeneza	16
1.2.3. Rozpoznawanie.....	18
1.2.4. Przebieg naturalny i rokowanie.....	24
1.2.5. Obraz kliniczny i powikłania	25
1.2.6. Epidemiologia	29
1.2.1. Obciążenie społeczne i ekonomiczne	31
1.2.1. Wpływ reumatoidalnego zapalenia stawów na jakość życia chorych.....	39
1.2.2. Możliwości terapeutyczne w leczeniu RZS	43
1.2.3. Wytyczne praktyki klinicznej	47
1.3. Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce.....	54
1.4. Wybór populacji docelowej.....	56
1.5. Liczebność populacji docelowej	58
1.6. Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacetynyb)	63
1.6.1. Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz	64
1.6.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	70
1.7. Rekomendacje agencji HTA	71
1.7.1. Rekomendacje AOTMIT	71
1.7.2. Rekomendacje zagraniczne	71
1.8. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	75
1.9. Dobór punktów końcowych	77
1.10. Zakres analiz	81
1.10.1. Analiza kliniczna.....	81
1.10.2. Analiza ekonomiczna	82
1.10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	84
2. Piśmiennictwo	86

3. Załączniki	94
3.1. Opis komparatora – <i>Humira</i> (adalimumab)	95
3.2. Opis komparatora – <i>Cimzia</i> (certolizumab).....	101
3.3. Opis komparatora – <i>Enbrel</i> (etanercept).....	107
3.4. Opis komparatora – <i>Simponi</i> (golimumab)	114
3.5. Opis komparatora – <i>Inflectra</i> (infliksymab).....	120
3.6. Opis komparatora – <i>RoActrema</i> (tocilizumab).....	128
3.7. Opis komparatora – <i>MabThera</i> (rytuksymab).....	133
3.8. Status refundacyjny komparatorów <i>Xeljanz</i> refundowanych w warunkach polskich	139
3.9. Aktualnie obowiązujący program lekowy	141
3.10. Wnioskowany program lekowy	159
3.11. Wkład autorów w opracowanie raportu	179
3.12. Spis tabel	180
3.13. Spis wykresów	181

Wykaz skrótów

ABA	abatacept
ACPA	przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (z ang. <i>Anti-Citrullinated Protein Antibodies</i>)
ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (z ang. <i>The American College of Rheumatology</i>)
ADA	adalimumab
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIMS	<i>Arthritis Impact Measurement Scale</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANK	anakinra
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	projekcja przednio-tylna w RTG
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bDMARD	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
boDMARD	oryginalne biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Biological Originator Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
bsDMARD	biopodobne biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Biosimilar Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEESTAHC	<i>Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care</i>
CER	certolizumab
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i>)
csDMARD	syntetyczne klasyczne (konwencjonalne) leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>EuroQol- 5 Dimension</i>
ETN	etanercept
EULAR	Europejska Liga przeciwko Reumatyzmowi (z ang. <i>The European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAQ	Kwestionariusz Oceny Zdrowia (z ang. <i>The Health Assessment Questionnaire</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRQOL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality Of Life</i>)
ICD 10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>The International Classification of Diseases</i>)
INF	infliksymab
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>

iv	podanie dożylne (z łac. <i>In Venam</i>)
JAK	kinazy janusowe, z ang. <i>Janus kinases</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LEF	leflunomid
MCP	staw śródrečno-paliczkowy (z ang. <i>Metacarpophalangeal Joints</i>)
MHC	główny układ zgodności tkankowej (z ang. <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MR	badanie rezonansu magnetycznego
MTP	staw śródstopno-paliczkowy (z ang. <i>Metatarsophalangeal Joints</i>)
MTX	metotreksat
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS	skala numeryczna (z ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)
OB	odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PIP	staw międzypaliczkowy bliższy (z ang. <i>Proximal Interphalangeal Joints</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RF	czynnik reumatoidalny (z ang. <i>Rheumatoid Factor</i>)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
sc	podanie poskórne (z łac. <i>Sub Cutem</i>)
sDMARD	syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SKU	jednostka magazynowa (z ang. <i>Stock Keeping Unit</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNP	polimorfizm pojedynczego nukleotydu (z ang. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SSZ	sulfasalazyna
TNF α	czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>)
TOC	tocilizumab
TOFA	tofacytynib
tsDMARD	syntetyczne celowane leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
VAS	wzrokowa skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

ZUS Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Problem decyzyjny

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania tofacytynibu (TOFA) (Xeljanz) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym w ramach proponowanego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą immunologiczną chorobą układową tkanki łącznej. W swym obrazie klinicznym charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem stawów oraz występowaniem zmian pozastawowych. RZS stanowi przyczynę niepełnosprawności i inwalidztwa.

Szacunkowe dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej (0,8% dorosłej populacji europejskiej). Szczyt zachorowań obserwuje się w 4. i 5. dekadzie życia.

Chorobowość na RZS wiąże się z wysokimi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Łączne wydatki ponoszone przez NFZ w 2013, z tytułu analizowanej jednostki chorobowej, wyniosły około 71 milionów złotych. Koszty hospitalizacji przekroczyły zaś 83 miliony złotych. Znaczna część ponoszonych nakładów obejmuje świadczenia społeczne, wynikające z postępującego upośledzenia funkcjonalności. Skuteczne terapie, wprowadzone na wczesnym etapie choroby, postęp metod leczenia dokonany w ostatnich latach, włączając leczenie celowane, poprawiły sytuację chorych i złagodziły przebieg choroby. Obserwowana jest poprawa jakości życia chorych, większa aktywność zawodowa pacjentów oraz wydłużenie okresu bez upośledzenia funkcjonalnego.

Pomimo dostępności szerokiego spektrum leków biologicznych w ramach programu lekowego dedykowanego dla pacjentów z dużą aktywnością choroby, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (stosowanie co najmniej dwóch klasycznych leków

modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych) nadal u części chorych nie udaje się uzyskać zadowalającego zmniejszenia aktywności choroby, lub dochodzi do utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne, co oznacza konieczność dalszego poszerzania dostępnych opcji terapeutycznych, zwłaszcza o innych mechanizmach działania. Dotyczy to także pacjentów nie mogących stosować skojarzenia klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby z lekami biologicznymi.

Oceniana interwencja

Tofacytynib jest silnym, selektywnym inhibitorem kinaz Janusowanych (JAK). Stanowi przykład celowanej cząsteczki syntetycznej, nie stanowi więc leku biologicznego w ścisłym tego słowa znaczeniu. Może to skutkować mniejszą immunogennością substancji czynnej w porównaniu z lekami biologicznymi. Ponadto TOFA wykazuje porównywalną siłę działania oraz wysoką selektywność, co czyni go podobnym do innych leków biologicznych, pomimo innego mechanizmu działania.

Hamowanie rodziny kinaz JAK (TOFA działa na JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2) powoduje modyfikację odpowiedzi immunologicznej na drodze inhibicji interleukinowej oraz interferonowej. Zahamowaniu ulegają szlaki sygnalizacyjne odpowiedzialne za patomechanizm schorzenia – modulacji ulegają kluczowe dla progresji cytokiny. Działanie tofacytynibu opiera się na poziomie wewnątrzkomórkowym, co odróżnia go od pozostałych leków celowanych stosowanych w terapii RZS.

Xeljanz ma postać tabletek 5 mg, podawanych 2 x dziennie. Lek przyjmowany jest doustnie, co stanowi alternatywę dla obecnie stosowanych form leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (leki biologiczne podawane są podskórnie lub we wlewach dożylnych). Forma podania leku stanowi odpowiedź na potrzeby terapeutyczne pacjentów mających obawy przed częstymi wkłuciami.

Zgodnie z wytycznymi EULAR leki z grup tsDMARDs oraz bDMARDs powinny być stosowane w skojarzeniu z csDMARDs. Wskazano jednak, że w przypadku TOFA oraz inhibitorów szlaku IL-6 monoterapia niesie ze sobą korzyść zdrowotną w porów-

naniu z innym bDMARD. Stanowi to ważną opcję terapeutyczną w grupie chorych nie mogących stosować klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.

Podsumowując, TOFA stanowi istotną opcję terapeutyczną u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją MTX lub innego csDMARD oraz dla chorych, którzy nie osiągnęli oczekiwanych efektów terapeutycznych stosując MTX i/lub inny DMARD.

Aktualna praktyka i dobór komparatorów

Podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu RZS jest MTX, na którym powinna zostać oparta terapia (ang. *anchor drug*) – schemat postępowania uwzględnia w pierwszym rzucie monoterapię MTX, a w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi, jego skojarzenie z lekami syntetycznymi (sDMARDs) lub lekami biologicznymi (bDMARDs). W przypadku gdy stosowanie MTX nie jest możliwe w I linii leczenia można wdrożyć inne klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby.

Schematy terapeutyczne zgodnie z wytycznymi EULAR zależne są od czynników rokowniczych oraz stosowanej linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Leczenie biologiczne RZS w warunkach polskich odbywa się w ramach programu lekowego, dedykowanego pacjentom z dużą aktywnością choroby, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii klasycznymi DMARDs (w tym metotreksatem). Dostępne opcje obejmują inhibitory TNF alfa (etanercept, adalimumab, infliksymab, certolizumab, golimumab) oraz tocilizumab. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi, ciężkich działań niepożądanych lub reakcji uczuleniowych istnieje możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia biologicznego (w tym przypadku także rytuksymabu).

[redacted]
[redacted]
[redacted] jako komparatory uwzględniono obecnie refundowane w programie lekowym terapie biologiczne, zgodnie z zalecanym dawkowaniem i skojarzeniami z klasycznymi DMARDs. Ponadto celem szerszej oceny efektyw-

ności klinicznej tofacytynibu oraz nieograniczenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego jako komparatory uwzględniono placebo oraz metotreksat.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów we wnioskowanej populacji. Zostanie ona przeprowadzona zgodnie z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0, Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Przegląd systematyczny zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS):



- **Interwencja (I, z ang. intervention)** - tofacytynib, doustnie: 5 mg bid (2 razy dziennie), w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii.
- **Komparator (C, z ang. comparison):**
 - placebo
 - metotreksat (MTX)
 - adalimumab – dawkovanie 40 mg sc co 2 tyg. (q2w) ± MTX/SSZ/LEF
 - certolizumab pegol – dawka nasycająca 400 mg (200 mg sc × 2) w tyg. 0, 2 i 4; dawka podtrzymująca 200 mg sc co 2 tyg. (lub 400 mg sc co 4 tyg.) ± MTX/SSZ/LEF
 - etanercept – 25 mg sc 2 × tyg. (lub 50 mg sc 1 × tydzień) ± MTX/SSZ/LEF
 - golimumab – 50 mg sc 1 × mies. + MTX
 - infliksymab – 3 mg/kg mc. iv w tyg. 0, 2 i 6, potem co 8 tyg. + MTX
 - tocilizumab – 8 mg/kg mc. iv co 4 tyg. ± MTX/SSZ/LEF
 - rytuksymab – 1000 mg iv w tyg. 0 i 2 (1 cykl); kolejny cykl można rozważyć po 24 tyg. od zakończenia + MTX (tylko w populacji po nieskuteczności leków biologicznych)
- **Punkty końcowe (O, z ang. outcome)** - przeżycie całkowite, skuteczność kliniczna wg ACR, DAS28 oraz EULAR, jakość życia oceniana w kwestionariuszach EQ-5D, SF-36, HAQ (ze szczególnym uwzględnieniem HAQ-DI), ocena progresji zmian radiologicznych w skali Sharpa, bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. study) :**
 - **tofacytynib:** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej;
 - **dla komparatorów:** Badania kliniczne z randomizacją, zawierające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim.

Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (tofacytynib) i komparatorami zasadne jest aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimization analysis) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach. W przy-

padku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (tofacytynib) i komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. quality-adjusted life years). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Xeljanz w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania tofacytynibu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywienio-

wego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) na budżet w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia tofacytynibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Xeljanz w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem terapii tofacytynibem. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków

publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania tofacetynybu (TOFA) (*Xeljanz*) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym w ramach proponowanego programu lekowego (*Wnioskowany program lekowy*).

Tofacetynyb został dopuszczony do leczenia w Stanach Zjednoczonych w 2012 roku (*FDA Approval 2012*). W dokonanej rok później przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) ocenie korzyści klinicznych płynących ze stosowania TOFA w leczeniu RZS względem bezpieczeństwa terapii uznano, iż przedłożone dane kliniczne nie wykazują potencjalnych korzyści z leczenia, które równoważyłyby obserwowany w badaniach poziom ryzyka. Skutkiem analizy była decyzja odmowna w kwestii rejestracji leku na rynku europejskim (*EMA 2013*), umożliwiająca jednakże dalsze prowadzenie badań klinicznych. Głównymi powodami odmowy rejestracji leku była niewystarczająca charakterystyka mechanizmu działania TOFA, w tym wpływu na układ immunologiczny oraz subpopulacje limfocytów. Zwrócono uwagę na następujące grupy zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem tofacetynybu: ciężkie i oportunistyczne zakażenia, nowotworzenie, zwiększone ryzyko występowania chłoniaków, perforacje przewodu pokarmowego, polekowe uszkodzenie wątroby, zaburzenia lipidowe oraz ryzyka sercowo-naczyniowe. Ponadto niewystarczające były informacje na temat strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku TOFA podawanego 2 razy dziennie (*EMA 2013*).

W celu rozwiania wątpliwości CHMP firma *Pfizer* przeprowadziła dodatkowe badania oraz analizy dotyczące poruszonych przez Komisję zagadnień. Przy kolejnym wnioskowaniu przedłożono wyniki badań immunogenności oraz wpływu TOFA na poszczególne subpopulacje limfocytów. Ponadto dostępne były analizy postmarketingowe z krajów w których tofacetynyb był stosowany (Stany Zjednoczone, Japonia, dane ogólnoświatowe). Dane na temat bezpieczeństwa TOFA zostały znacząco poszerzone (dodatkowe badanie *head-to-head*, dane ekstrapolowane z innych rozpoznań, długoterminowa ocena w badaniach wcześniej dostępnych, analizy subpopulacji zwiększonego ryzyka).

Nowo dostarczone przez firmę dane stanowiły przedmiot ponownej oceny produktu leczniczego *Xeljanz*. Rekomendacja *European Medicines Agency* wydana w 2017 roku umożliwiła rozpoczęcie procedury rejestracji leku w Europie. W oparciu o nowe dane Komitet uznał, że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko stosowania TOFA w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w grupie dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nie-

tolerancją na co najmniej jeden z leków modyfikujących przebieg choroby. Bazując na wynikach pochodzących z 6 badań klinicznych fazy III, siedmiu badań fazy II (wszystkie prowadzone z randomizacją, zaślepieniem, w układzie równoległym, wielośrodkowe) oraz dwóch otwartych, długookresowych faz przedłużonych (LTE) potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność TOFA w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (zmniejszenie bólu i obrzęku stawów, poprawy ich ruchomości oraz opóźnienie ich uszkodzenia strukturalnego) oraz ustalono dawkowanie. W badaniach tych uwzględniono pacjentów poddanych leczeniu w ramach różnych linii, zarówno przyjmujących tofacytynib w monoterapii jak i w skojarzeniu z metotreksatem, w porównaniu zarówno do placebo, klasycznych DMARDs oraz leków biologicznych (adalimumab). W badaniach obserwowano zbliżony profil bezpieczeństwa TOFA do innych leków biologicznych. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym były ciężkie zakażenia. W dokumencie wydanym przez EMA podkreślono jednak, że istnieją szczegółowe zalecenia postępowania w takich przypadkach, dedykowane personelowi medycznemu. Komisja uznała, że wyniki długoterminowe badań klicznych nad TOFA pozwoliły w dokładniejszy sposób określić profil bezpieczeństwa TOFA, co umożliwi poprawę monitorowania pacjentów oraz wdrożenia odpowiednich środków zapobiegawczych. Przedstawiony plan minimalizacji ryzyka uznany został za akceptowalny, co w zestawieniu z udokumentowaną skutecznością skutkowało dopuszczeniem produktu leczniczego Xeljanz do procesu rejestracji na rynku europejskim (EMA 2017).

W związku z brakiem wystarczających danych odnośnie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz przy pierwszej ocenie CHMP (EMA 2013) oraz kwestiami dotyczącymi działań niepożądanych terapii TOFA poruszonymi w ponownej ocenie komitetu (EMA 2017) elementem szczególnie istotnym w toku niniejszej analizy jest kwestia bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu. Określono grupy działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tofacytynibu, na które należy zwrócić szczególną uwagę (ciężkie zakażenia, reaktywacja zakażenia półpaścem, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia lipidowe, nowotwory skóry niebędące czerniakami, uszkodzenie wątroby, nowotworzenie, ryzyko sercowo-naczyniowe, perforacje przewodu pokarmowego, choroby śródmiąższowe płuc i inne) (EMA 2017). W związku z zarejestrowaniem leku w kategorii leków wymagających szczególnego monitorowania został przygotowany plan zarządzania ryzykiem (z ang. *risk management plan*), w którym określono grupy działań niepożądanych, na które należy zwrócić szczególną uwagę i które zostały poddane ocenie w ramach niniejszej analizy.

Należy podkreślić, że Xeljanz, będący silnym selektywnym inhibitorem kinaz z rodziny JAK (kinazy janusowe), stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu RZS możliwą do zastosowania w postaci doustnej. Obecnie stosowane leki mogą być jedynie podawane podskórnie lub dożylnie. Ponadto mechanizm działania TOFA oraz jego charakter chemiczny odbiega od stosowanych obecnie leków biolo-

gicznych, co również skutkuje wartością dodaną leczenia, zwłaszcza poprzez poszerzenie potencjału terapeutycznego w przypadku niepowodzeń innych obecnie stosowanych schematów terapeutycznych. Szczegółowe informacje na temat ocenianej interwencji zawarto w rozdziale 1.6. *Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)*. Definicje poszczególnych elementów charakteryzujących analizowaną populację, w tym opis nasilenia analizowanego problemu zdrowotnego, zawarto w rozdziale 1.2.3. *Rozpoznawanie*.

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (ICD-10: M05, M06)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, dawniej gościec przewlekłe postępujący) jest przewlekłą immunologiczną chorobą układową tkanki łącznej. W swym obrazie klinicznym charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych oraz następujących objawów układowych. Analizowany problem zdrowotny stanowi przyczynę niepełnosprawności, inwalidztwa oraz, w przypadku braku właściwego leczenia także przedwczesnej śmierci (*Samoliński 2015*).

Klasycznie wyróżnia się dwie postaci kliniczne, uwarunkowane obecnością lub brakiem w surowicy autoprzeciwciał (czynnik reumatoidalny w klasie IgM i/lub przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom [ACPA]). Są to:

- serologicznie dodatnie RZS,
- serologicznie ujemne RZS (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10) reumatoidalne zapalenie stawów obejmuje serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów (M05) oraz inne reumatoidalne zapalenia stawów (M06) (ICD 10). Szczegółowy podział analizowanej jednostki chorobowej w oparciu o kryteria ICD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja reumatoidalnego zapalenia stawów zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10).

Kod ICD	Jednostka chorobowa
M05	Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów
M05.0	Zespół Felty'ego
M05.1	Reumatoidalna choroba płuc
M05.2	Reumatoidalne zapalenie naczyń
M05.3	Reumatoidalne zapalenie stawów z zajęciem innych narządów i układów
M05.8	Inne serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów

Kod ICD	Jednostka chorobowa
M05.9	Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów, nieokreślone
M06	Inne reumatoidalne zapalenia stawów
M06.0	Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów
M06.1	Choroba Still'a u osoby dorosłej
M06.2	Reumatoidalne zapalenie kaletki maziowej
M06.3	Guzek reumatoidalny
M06.4	Zapalenie wielu stawów
M06.8	Inne określone reumatoidalne zapalenie stawów
M06.9	Reumatoidalne zapalenie stawów, nieokreślone

Dokładna charakterystyka kliniczna RZS została zawarta w dalszych rozdziałach.

Analizowaną populację stanowi grupa dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z dużą aktywnością choroby, po nieskuteczności leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym metotreksatem).

1.2.2. Etiologia i patogeneza

Przyczyny RZS wciąż nie są dokładnie znane. Mechanizmy rozwoju analizowanego schorzenia stanowią wypadkową czynników środowiskowych, genetycznych oraz immunologicznych. Panuje pogląd, że zapoczątkowanie oraz podtrzymywanie choroby mają związek z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+ (tzw. komórki pamięci) na nieznaną antygen lub antygeny (bierze się pod uwagę zarówno antygeny egzogenne jak i własne) u osób z predyspozycją genetyczną (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Ze względu na fakt, że do rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi u osób predysponowanych na skutek zapoczątkowania antygenowych reakcji immunologicznych, podział czynników ryzyka rozwoju schorzenia obejmuje:

- czynniki warunkujące podatność na zachorowanie (z ang. *susceptibility factors*),
- czynniki inicjujące (z ang. *initiating factors*) (*Maini 2017*).

Klasycznymi osobniczymi czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo rozwoju choroby, z czym wiąże się predyspozycja do zachorowania są:

- płeć – kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni; wpływ czynników płciowych nie został do końca wyjaśniony – przypuszczalnie estrogeny, ze względu na działanie stymulujące układ immunologiczny, warunkują zależne od płci ryzyko zachorowania na RZS (*Gabriel 2016*),

- czynniki dziedziczne – reumatoidalne zapalenie stawów nie jest chorobą dziedziczną, jednak czynniki genetyczne warunkują ryzyko rozwoju schorzenia (*Maini 2017*),
- specyficzne antygeny uwarunkowane genetycznie – obecność antygenów MHC klasy II (głównie DRB1) oraz specyficzne polimorfizmy genetyczne (mikrosatelitarne oraz SNP) zwiększające ryzyko zachorowania (*Gabriel 2016*).

Poza predyspozycją uwarunkowaną różnymi czynnikami do rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów konieczne są czynniki inicjujące odpowiedź immunologiczną leżącą u jego podłoża. Głównymi predyktorami rozwoju analizowanego schorzenia w grupie chorych predysponowanych są:

- czynniki infekcyjne – zakażenia wirusowe, bakteryjne, mykoplazmatyczne (źródła antygenów),
- palenie tytoniu - jest to jeden z dobrze poznanych czynników ryzyka rozwoju RZS; istnieją badania, które dowodzą, że palenie tytoniu częściej wiąże się z cięższymi postaciami choroby,
- czynniki stresowe – chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów częściej zgłaszają stresujące wydarzenia życiowe w okresie 6 miesięcy poprzedzających pojawienie się objawów niż populacja ogólna (*Maini 2017*).

Mechanizm rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na pobudzeniu specyficznej grupy limfocytów T, na skutek którego dochodzi do uwalniania cytokin (takich jak IL-2 oraz IFN- γ). Białka te aktywują monocyty i makrofagi, co prowadzi do dalszego uwalniania cytokin (IL-1 oraz TNF- α) oraz czynników wzrostu. Skutkiem zapoczątkowanej kaskady immunologicznej jest pobudzenie fibroblastów i komórek śródbłonna, prowadzące do angiogenezy oraz pobudzenia osteoklastów. Uwalniane cytokiny stymulują również biosyntezę oraz zwiększają aktywność cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz wytwarzanie tlenu azotu w komórkach linii osteoblastycznej i osteoklastycznej. Zwiększona produkcja tlenu azotu w błonie maziowej modyfikuje odpowiedź osteoblastów i osteoklastów na działanie cytokin (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Kluczową rolę w rozwoju procesu zapalnego oraz jego konsekwencji w postaci manifestacji klinicznych odgrywa przeobrażenie autokrynne oraz parakrynne przy udziale cytokin (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-15, IL-13, IL-17, IL-18, IFN- γ , TNF, TGF- β) (*Firestein 2016*). Kluczową rolę odgrywają IL-1 β oraz TNF α , ich stężenie jest znacznie podwyższone zarówno w płynie stawowym oraz tkankach zmienionych chorobowo. Działają one synergistycznie, wydzielanie IL-1 β jest spowodowane w głównej mierze działaniem TNF- α . Patomechanizm, u podłoża którego leżą wymienione cytokiny zapalne opiera się na:

- wzroście ekspresji cząsteczek adhezyjnych śródbłonna naczyniowego - wzrost przepuszczalności czynników zapalnych do jamy stawowej,
- stymulacji wydzielania metaloproteinaz przez synowioocyty – destrukcja chrząstek i kości,
- stymulacji wydzielania cytokin – reakcja ostrej fazy, która powoduje objawy ogólnoustrojowe (anemia, nadpłytkowość, utrata masy ciała),
- zwiększeniu wrażliwości włókien nocycceptywnych na prostaglandyny – wyzwolenie dolegliwości bólowych (*Firestein 2016, Filipowicz-Sosnowska 2016*).

1.2.3. Rozpoznawanie

Rozpoznanie RZS stawiane jest w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria klasyfikacyjne, ustalone przez ACR i EULAR. Aktualnie obowiązujące warunki rozpoznania pochodzą z 2010 roku, jednak w niniejszym opracowaniu zaprezentowano również wcześniejsze kryteria, powstałe w 1987 roku, gdyż na ich podstawie kwalifikowano chorych do włączonych w niniejszym opracowaniu badań klinicznych. Szczegółowe zestawienie kryteriów ACR prezentuje poniższa tabela. Warto zauważyć, że obecnie diagnoza oparta na zaktualizowanych kryteriach może zostać postawiona na wcześniejszym etapie choroby.

Tabela 2. Kryteria rozpoznania RZS wg ACR (*Arnett 1988*).

L.p.	Kryterium	Definicja
1	szttywność poranna	szttywność poranna w stawach i wokół stawów, utrzymująca się ≥ 1 godz. do wystąpienia znacznej poprawy
2	zapalenie ≥ 3 stawów	jednoczasowy obrzęk lub wysięk ≥ 3 stawów stwierdzony przez lekarza* obecność tylko poszerzenie obrysu kostnego stawu nie spełnia kryterium
3	zapalenie stawów ręki	zapalenie ≥ 1 stawu (dotyczy stawów nadgarstkowych, MCP, PIP)
4	symetryczne zapalenie stawów	jednoczasowość i jednoimiennosc obustronnych zmian zapalnych obustronne zapalenie MCP, PIP, MTP spełnia kryterium bez zachowania absolutnej symetryczności
5	guzki reumatoidalne	guzki podskórne nad wyniosłościami kostnymi po stronie wyprostnej lub w okolicach stawów, stwierdzone przez lekarza
6	obecność czynnika reumatoidalnego we krwi	wykazana metodą, w której odsetek dodatnich wyników kontrolni nie przekracza 5%
7	zmiany radiologiczne	obecność nadżerek i osteoporozy przystawowej zajętych stawów na RTG ręki lub nadgarstka w projekcji AP (obecność wyłącznie zmian zwyrodnieniowych wyklucza RZS)

* z 14 stawów po stronie prawej lub lewej: PIP, MCP, nadgarstkowych, łokciowych, kolanowych, skokowych i MTP.

Dla rozpoznania RZS niezbędne jest spełnienie przynajmniej 4 z powyższych kryteriów, przy czym kryteria 1 do 4 muszą być spełnione przez przynajmniej 6 tygodni.

Zgodnie z wytycznymi ACR i EULAR (aktualizacja 2010, *Filipowicz-Sosnowska 2016*) ocena diagnostyczna w kierunku reumatoidalnego zapalenia stawów powinna zostać przeprowadzona jeśli u chorego występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej 1 stawu oraz objawu tego nie można wyjaśnić innym schorzeniem (diagnostyka różnicowa obejmuje toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów, dnę moczanową). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria klasyfikacyjne RZS. Są one w głównej mierze dedykowane pacjentom ocenianym po raz pierwszy. Ponadto RZS może zostać rozpoznane w przypadku, gdy występują nadżerki typowe dla analizowanego problemu zdrowotnego (przerwanie ciągłości warstwy korowej kości) lub dane z historii choroby wskazują, że w przeszłości spełnione zostały kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów. Nadżerki powinny zostać potwierdzone przez badanie RTG rąk i stóp (konieczne występowanie zmian w ≥ 3 oddzielnych stawach spośród stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-paliczkowych, stawów nadgarstka [liczone jako 1 staw] oraz śródstopno-paliczkowych).

Tabela 3. Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR 2010 (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Kategorie oceny	Definicja	Szczegółowa klasyfikacja	Liczba punktów
zajęcie stawów	obrzęk, tkliwość w badaniu przedmiotowym, wykazanie zapalenia błony maziowej w badaniach obrazowych; nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródrečnego, stawu śródstopno-paliczkowego	1 duży staw ^a	0
		2-10 dużych stawów	1
		1-3 małych stawów ^b (z / bez zajęcia dużych stawów)	2
		4-10 małych stawów (z / bez zajęcia dużych stawów)	3
		> 10 stawów (co najmniej 1 mały staw) ^c	5
serologia	konieczny jest wynik ≥ 1 testu	RF ^g ujemne i ACPA ^h ujemne ^d	0
		RF lub ACPA dodatnie w niskim mianie ^e	2
		RF lub ACPA dodatnie w wysokim mianie ^f	3
wskaźniki ostrej fazy	konieczny jest wynik ≥ 1 testu	stężenie CRP ⁱ i OB ^j w normie	0
		stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszony	1
czas trwania objawów	oceniany na podstawie badanie podmiotowego (czas objawów podmiotowych / przedmiotowych dotyczących zajętych stawów); oceniany w chwili obecnej niezależnie od tego czy pacjent jest leczony	< 6 tygodni	0
		≥ 6 tygodni	1

^a stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy;

^b stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II-V, międzypaliczkowy kciuka, stawy nadgarstka;

^c oprócz ≥ 1 małego stawu mogą być zajęte: inne małe stawy, duże stawy, stawy niewymienione jako duże / małe (np. skroniowozuchwowy, barkowo-obojęzyczny, mostkowo-obojęzyczny itd.);

^d wartości [jednostki międzynarodowe IU] nieprzekraczające górnej granicy normy dla danego testu laboratoryjnego;

^e wartości [jednostki międzynarodowe IU] przekraczające górną granicę normy ≤ 3 krotnie dla danego testu laboratoryjnego;

^f wartości [jednostki międzynarodowe IU] przekraczające górną granicę normy ≥ 3 krotnie dla danego testu laboratoryjnego;

- ^g RF (z ang. *rheumatoid factor*); czynnik reumatoidalny;
^h ACPA (z ang. *anti-citrullinated protein autoantibodies*) przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi;
ⁱ CRP -białko C-reaktywne;
^j OB. - odczyn Biernackiego.

Ocena na podstawie powyższej skali opiera się na zsumowaniu liczby punktów z każdej kategorii oceny. Interpretacja wyniku:

- ≥ 6 punktów – pewne rozpoznanie RZS,
- < 6 punktów – obserwacja w kierunku manifestacji objawów w późniejszym okresie, konieczne kolejne oceny.

Ścieżka diagnostyczna reumatoidalnego zapalenia stawów obejmuje:

1. Badanie podmiotowe oraz przedmiotowe (ze szczególnym uwzględnieniem narządu ruchu)
2. Badania laboratoryjne, stanowiące kryteria uzupełniające diagnozę oraz oceniające stan kliniczny chorego
 - a. odczyn Biernackiego – OB
 - b. stężenie białka C-reaktywnego – CRP
 - c. czynnik reumatoidalny – RF w klasie IgM
 - d. przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom – ACPA
 - e. przeciwciała przeciwjądrowe
 - f. morfologia krwi z rozmazem
 - g. proteinogram osocza
 - h. aktywność aminotransferaz wątrobowych – ALT / AST
 - i. kwas moczowy, kreatynina, elektrolity
 - j. badanie ogólne moczu
 - k. badanie płynu stawowego (element diagnostyki różnicowej)
3. RTG rąk, stóp, innych zajętych stawów
 - a. jeśli obraz RTG jest prawidłowy należy rozważyć USG, MR (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Do postawienia pełnej diagnozy reumatoidalnego zapalenia stawów należy określić:

- stadium choroby
- stopień sprawności fizycznej
- aktywność choroby (*Filipowicz-Sosnowska 2016, Jura-Półtorak 2011*).

Wyróżniono cztery stadia choroby, określane w skali Steinbrockera. Okresy RZS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka stadiów zaawansowania reumatoidalnego zapalenia stawów wg. Steinbrockera (opracowanie własne na podstawie Filipowicz-Sosnowska 2016, Jura-Półtorak 2011).

Okres choroby	Zmiany radiologiczne	Zanik mięśni	Zmiany okołostawowe	Zniekształcenia stawów	Usztywnienie stawów
I – wstępny	osteoporoza okołostawowa	brak	brak	brak	brak-
II- zmian umiarkowanych	jak w I stadium, dodatkowo – zwężenie szpar stawowych, geody	obecne, głównie w okolicy zajętych stawów (mięśnie międzykostne, glistowate, czworogłowe uda)	guzki, zapalenia ścięgien	brak	brak
III – zmian ciężkich	jak w II stadium, dodatkowo – nadżerki powierzchni stawowych	uogólniony zanik mięśni	guzki, zapalenia ścięgien	podwichnięcia, ulnaryzacja, przeprost	brak
IV - końcowy	jak w stadium IV, dodatkowo – zrosty włókniste i kostne	uogólniony zanik mięśni	guzki, zapalenia ścięgien	podwichnięcia, ulnaryzacja, przeprost	obecne

Ze względu na postępujący charakter schorzenia, prowadzący do niepełnosprawności fizycznej opracowano również skalę sprawności fizycznej chorych dotkniętych RZS. Wyróżnia się cztery stopnie upośledzenia sprawności funkcjonalnej,

- I – całkowita zdolność do codziennego funkcjonowania (samoobsługa, czynności zawodowe, czynności pozazawodowe),
- II – upośledzenie ruchomości jednego lub kilku stawów, niepowodujące ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu w zakresie samoobsługi, życia zawodowego, ale zakłócające aktywności pozazawodowe,
- III – zdolność wykonywania czynności samoobsługowych, znaczne upośledzenie czynności zawodowych oraz pozazawodowych,
- IV – znaczne upośledzenie wszystkich aspektów codziennego funkcjonowania, w tym częściowe lub całkowite zniesienie zdolności do samoobsługi.

Poprzez samoobsługę należy rozumieć czynności takie jak: samodzielne ubieranie się, jedzenie, kąpiel, zdolność wykonania czynności pielęgnacyjnych oraz toaletę. Czynności pozazawodowe obejmują

rekreację, zaś czynności zawodowe aktywność w pracy, szkole oraz utrzymanie gospodarstwa domowego. (Filipowicz-Sosnowska 2016, Hochberg 1992).

Pełne rozpoznanie RZS zawiera również określenie aktualnej aktywności choroby oraz jej monitorowanie. W jego skład wchodzi:

- skale kliniczne do oceny aktywności RZS,
- ocena natężenia bólu: skala analogowa (VAS 0-100mm) oraz skala numeryczna (NRS; 0-10 punktów),
- zbiorcza ocena stanu zdrowia przez pacjenta i lekarza,
- ocena niepełnosprawności (kwestionariusz HAQ),
- ocena jakości życia (kwestionariusze EQ-5D, SF-36, AIMS),
- wskaźniki laboratoryjne stanu zapalnego (OB, CRP),
- badanie obrazowe:
 - RTG stawów rąk i stóp lub innych zajętych lokalizacji (częstość 1-2/rocznie),
 - MR i / lub USG stawów z oceną przepływu naczyniowego w błonie maziowej – określenie aktywności zapalnej (zwłaszcza w okresach remisji klinicznej oraz przy małej aktywności choroby),
- monitorowanie działań niepożądanych stosowanych leków (Filipowicz-Sosnowska 2016).

Skale oceny aktywności analizowanej jednostki chorobowej omówiono poniżej, zaś skale oceniające jakość życia oraz niepełnosprawność w kolejnych rozdziałach (*Wpływ reumatoidalnego zapalenia stawów na jakość życia chorych*).

Zgodnie z zaleceniami ocena aktywności choroby powinna zostać przeprowadzona przy użyciu złożonych wskaźników, zaś do stwierdzenia remisji należy stosować kryteria ACR/EULAR. Szczegółowe informacje dotyczące skal oceny aktywności RZS przedstawiono w tabeli poniżej (opracowanie własne na podstawie Filipowicz-Sosnowska 2016, ACR 2015, EULAR 2016).

Tabela 5. Skale oceny aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów (Filipowicz-Sosnowska 2016, ACR 2015, EULAR 2016).

Skala [@]	Opis skali	Interpretacja wyniku
Disease Activity Score (DAS28)	wskaźnik DAS28, wynik oparty o:	Zakres: 0-9,4 pkt
	<ul style="list-style-type: none"> • liczba obrzękniętych stawów¹ • liczba bolesnych stawów¹ • OB, CRP • ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta² 	Remisja: < 2,6 pkt Mała aktywność: ≤ 3,2 pkt Umiarkowana aktywność: > 3,2 pkt oraz ≤ 5,1 pkt Duża aktywność: > 5,1 pkt
	Wynik szacowany w oparciu o specjal-	Dobra odpowiedź na leczenie: mała aktywność

Skala [@]	Opis skali	Interpretacja wyniku
	ny kalkulator.	<p>oraz zmiana wskaźnika o $\geq 1,2$ pkt</p> <p>Umiarkowana odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wskaźnika w zakresie 0,6 – 1,2 pkt oraz mała aktywność zmiana wskaźnika $\geq 1,2$ pkt oraz duża / umiarkowana aktywność <p>Brak odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wskaźnika $< 0,6$ pkt, bez względu na aktywność choroby zmiana wskaźnika $< 1,2$ pkt oraz duża aktywność
<i>Simplified Disease Activity Index (SDAI)</i>	<p>wartość SDAI stanowi sumę następujących składowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba bolesnych stawów¹ liczba obrzękniętych stawów¹ ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta³ ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza³ stężenia CRP⁴ 	<p>Zakres: 0,1 - 86 pkt</p> <p>Remisja: $\leq 3,3$ pkt</p> <p>Mała aktywność: ≤ 11 pkt</p> <p>Umiarkowana aktywność: > 11 pkt oraz ≤ 26 pkt</p> <p>Duża aktywność: > 26 pkt</p> <p>Dobra odpowiedź na leczenie: zmiana wskaźnika o > 21 pkt</p> <p>Umiarkowana odpowiedź na leczenie: zmiana wskaźnika w zakresie 10 - 21 pkt</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie: zmiana wskaźnika ≤ 9</p>
<i>Clinical Disease Activity Index (CDAI)</i>	<p>wartość CDAI stanowi sumę następujących składowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba bolesnych stawów¹ liczba obrzękniętych stawów¹ ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta³ ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza³ 	<p>Zakres: 0,1 - 76 pkt</p> <p>Remisja: $\leq 2,8$ pkt</p> <p>Mała aktywność: ≤ 10 pkt</p> <p>Umiarkowana aktywność: > 10 pkt oraz ≤ 22 pkt</p> <p>Duża aktywność: > 22 pkt</p>
<i>Patient Activity Scale (PAS) lub Patient Activity Scale II (PAS II)</i>	<p>Wynik oszacowany na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu⁵ zbiorcza ocena stanu zdrowia przez pacjenta ocena niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ / HAQ II⁶ 	<p>Zakres: 0 – 10 pkt</p> <p>Remisja: $\leq 0,25$ pkt</p> <p>Mała aktywność: $> 0,25$ pkt oraz $\leq 3,7$ pkt</p> <p>Umiarkowana aktywność: $> 3,7$ pkt oraz $< 8,0$ pkt</p> <p>Duża aktywność: $\geq 8,0$ pkt</p>
<i>Routine Assessment of Patient Index Data (RAP-ID)</i>	<p>Wynik oszacowany na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu⁵ zbiorcza ocena stanu zdrowia przez pacjenta ocena niepełnosprawności wg kwestionariusza MDHAQ 	<p>Zakres: 0 – 10 pkt</p> <p>Remisja: $\leq 1,0$ pkt</p> <p>Mała aktywność: $> 1,0$ pkt oraz $\leq 2,0$ pkt</p> <p>Umiarkowana aktywność: $> 2,0$ pkt oraz $< 4,0$ pkt</p> <p>Duża aktywność: $\geq 4,0$ pkt</p>

@ ze względu na powszechne stosowanie nazewnictwa angielskiego, również w piśmiennictwie polskim w tabeli użyto nazw poszczególnych skal w języku angielskim,

pkt punkty uzyskane w poszczególnych skalach,

¹ z uwzględnieniem 28 stawów (stawy nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe, kolanowe)

² wzrokowa skala analogowa (VAS, zakres oceny 0-100),

³ skala analogowa VAS, zakres oceny 0-10 cm,

⁴ oceniany zakres 0,1 – 10 mg/dl,

⁵ ocena przy użyciu wzrokowej skali analogowej (VAS),

⁶ HAQ dla skali PAS, HAQ II dla skali PAS II.

Wyróżniono dwa podtypy skali DAS28, różniące się uwzględnionym parametrem oceniającym stan zapalny, tj. OB lub CRP. Wartość stężenia białka C-reaktywnego (CRP) odpowiada krótszemu okresowi zmian aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, zaś wartość OB obrazuje aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni. W związku z czym skala DAS28-OB uwzględnia zmiany aktywności choroby w dłuższym czasie, zaś skala DAS28-CRP ocenia szybsze zmiany aktywności (*Jura-Póttorak 2011*).

Zgodnie z zapisami programu lekowego obowiązującego w Polsce duża aktywność choroby definiowana jest jako wartość wskaźników: DAS28 >5,1 albo DAS >3,7 albo SDAI >26.

Dodatkowym elementem oceny aktywności choroby, a co za tym idzie również skuteczności terapii, jest ocena destrukcji stawów przy zastosowaniu metody Sharpa w modyfikacji van der Heijde. Dokonywana jest punktacja nadżerek i zwężeń szpary stawowej na podstawie obrazu radiologicznego maksymalnie 6 okolic ręki oraz 6 okolic stopy. Końcowy wynik mieści się w zakresie 0-448. Metoda cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian aktywności choroby. Im wyższa punktacja tym uszkodzenie stawów jest bardziej znaczne (*Sierakowski 2011*).

1.2.4. Przebieg naturalny i rokowanie

RZS jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do niepełnosprawności. Dynamika przebiegu schorzenia jest indywidualnie zmienna. Historia naturalna może zostać oceniona w oparciu o występowanie i nasilenie objawów chorobowych, zmiany destrukcyjne w badaniach obrazowych oraz czas w którym dochodzi do obniżenia sprawności chorych (*Symmons 2010*).

Jak już wspomniano, przebieg naturalny reumatoidalnego zapalenia stawów jest różnorodny. Szacunkowo:

- 70% chorych manifestuje przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów,
- 15% chorych manifestuje przebieg łagodny z umiarkowaną aktywnością choroby oraz powolną destrukcją stawów,
- 10% chorych manifestuje przebieg z długotrwałymi remisjami,
- bardzo rzadko przebieg schorzenia jest palindromiczny (epizodyczny) lub samoograniczający się – remisje samoistne występują częściej u mężczyzn oraz w wieku starszym (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Reumatoidalne zapalenie stawów niemal zawsze związane jest z upośledzeniem sprawności chorych. U powyżej 70% chorych na serododatnie RZS w ciągu 2 lat dochodzi do destrukcji stawów, po 5 latach

ok. 50% traci zdolność do pracy, po 10 latach blisko 100%. Chorzy żyją ok. 7 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej ze względu na zmiany pozastawowe (*Filipowicz-Sosnowska 2016, Smolen 2010, Aletaha 2010*).

Rokowanie w przypadku RZS uległo znacznej poprawie w ciągu ostatnich lat. Przed wprowadzeniem do leczenia metotreksatu (lata '80 XX wieku) schorzenie to wiązało się z wysokimi wskaźnikami znacznej niepełnosprawności, szybkim postępem choroby, znaczną śmiertelnością (zwłaszcza w młodym wieku) (*Scott 1987*). Postęp terapii, włączając leczenie celowane, poprawił sytuację chorych. Obserwowana jest poprawa jakości życia chorych, większa aktywność zawodowa pacjentów oraz wydłużenie czasu postępu upośledzenia funkcjonalnego (*Puolakka 2005*).

W badaniu *Gwinnutt 2017* oceniano wyniki długoterminowe leczenia chorych na RZS w perspektywie 20 letniej. Spośród 602 pacjentów wstępnie zrekrutowanych w latach 1990-1994 w obserwacji pozostało 207 (34,4%), zaś śmiertelność w analizowanej populacji wyniosła 34,1%. Przyczyny utraty pozostałych pacjentów pozostawały różne, związane głównie z ich rezygnacją z udziału w badaniu. W cytowanej publikacji wykazano wyższą śmiertelność pacjentów z postawioną diagnozą RZS w porównaniu z populacją ogólną (dokonano standaryzacji wskaźników śmiertelności w odniesieniu do wieku oraz płci). Zarówno starszy wiek wystąpienia pierwszych objawów, płeć męska oraz aktualne palenie tytoniu związane były z wyższym ryzykiem zgonu w trakcie obserwacji. Najważniejsze wnioski wynikające z oceny długoterminowej w odniesieniu do zastosowanej terapii stanowi istotna poprawa stanu klinicznego (w tym zmniejszenie aktywności choroby oraz zwiększenie stanu sprawności) oraz wskaźników jakości życia w grupie chorych leczonych metodami terapeutycznymi dostępnymi w późniejszych latach obserwacji oraz potwierdzenie poprawy wyników przy wczesnym wprowadzeniu leczenia bez względu na dostępność poszczególnych produktów leczniczych w poszczególnych latach. (*Gwinnutt 2017*). W okresie obserwacji uwzględnionej w badaniu doszło do znacznego postępu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Otrzymane wyniki dowodzą zarówno wyższości wczesnego wprowadzenia leczenia oraz konieczności stosowania nowoczesnych terapii celem poprawy rokowania pacjentów.

1.2.5. Obraz kliniczny i powikłania

Postęp objawów analizowanego schorzenia może być podstępny i trwający kilka tygodni (55-65% chorych) lub ostry z czasem pojawienia się dolegliwości w ciągu kilku dni (10-15% chorych). Możliwy jest również nietypowy początek schorzenia (zapalenie jednego stawu, krótkotrwałe napadowe zapalenie stawów). U pozostałych 15-20% pacjentów rozwój RZS trwa kilka tygodni z narastającymi w czasie objawami ogólnymi.

Rozwój oraz symptomatologia RZS jest bardzo różnorodna. Jednak schorzenie to posiada pewne charakterystyczne objawy:

- ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej dużych stawów; w przypadku ostrego oraz nietypowego początku może występować niesymetryczne zapalenie stawów,
- sztywność poranna o różnym czasie trwania, zwykle powyżej 1 godziny (u jej podłoża leży gromadzenie się płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach w czasie snu).

Objawami ogólnoustrojowymi, które mogą być obserwowane w analizowanym schorzeniu są:

- stany podgorączkowe,
- bóle mięśni,
- uczucie zmęczenia nieadekwatne do dolegliwości bólowych,
- utrata łaknienia,
- spadek masy ciała.

Zmiany w układzie ruchu obejmują:

- zapalenie stawów - początkowo nadgarstków, palców (typowo międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-paliczkowych), kolan i stóp (śródstopno-paliczkowych), następnie zajmowane są duże stawy. We wczesnym okresie obserwowane są:
 - bolesność uciskowa,
 - obrzęk (również tkanek okołostawowych),
 - wysięk,
 - niewielki wzrost ocieplenia,
 - brak jest natomiast zaczerwienienia skóry,
- zmiany zapalne dotyczą również pochewek ścięgnistych, kaletek maziowych, ścięgien oraz więzadeł,
- w związku z czym uszkodzeniu ulega zarówno staw jak i aparat ruchu pozastawowy.

Obserwowane objawy w zakresie układu ruchu są zależne od ich lokalizacji oraz stadium choroby.

Poniżej wymienione charakterystyczne zmiany w zależności od lokalizacji:

- stawy rąk:
 - wrzecionowaty obrzęk stawów międzypaliczkowych bliższych i śródrečno-paliczkowych,
 - zanik mięśni międzykostnych i glistowatych,
 - rumień dłoniowy kłębu i kłębika,
 - odchylenie łokciowe palców rąk,

- podwichnięcie dłoniowe paliczków,
- palce w kształcie szyi łabędziej,
- palce butonierkowe,
- palce teleskopowe (typowe dla łuszczykowego zapalenia stawów, mogą również występować w przebiegu RZS),
- trwałe przykurcz kciuka,
- guzki reumatoidalne nad stawami,
- palce zatraskujące,
- tworzenie się ganglionów,
- zespół kanału nadgarstka,
- trwałe usztywnienie nadgarstka,
- staw łokciowy (50-60% chorych):
 - ograniczenie wyprostu kończyny górnej,
 - przykurcz zgięciowy kończyny górnej,
- staw barkowy:
 - ograniczenie ruchomości barku,
 - podwichnięcie stawu barkowego,
- staw skokowy (w ciężkiej, postępującej postaci RZS):
 - niestabilność stawu skokowego,
 - ustawienie stopy w odwróceniu,
 - ból przy chodzeniu,
- stawy śródstopno-palczkowe (często występująca lokalizacja, od wczesnych stadiów choroby):
 - deformacje palców stopy analogiczne jak w przypadku ręki,
- staw kolanowy:
 - zanik mięśnia czworogłowego uda,
 - objaw balotowania rzepki,
 - tworzenie torbieli Bakera,
 - wtórny obrzęk podudzia,
 - przykurcz stawu kolanowego,
- staw biodrowy:
 - wtórny obrzęk okolicy pachwinowej,
 - narastające trudności w chodzeniu,
 - ograniczenie rotacji wewnętrznej,

- ustawianie kończyny dolnej w zgięciu i rotacji zewnętrznej,
- stawy kręgosłupa (typowe i częste zmiany w odcinku szyjnym, mogące powodować ucisk na rdzeń kręgowy manifestujący się niedowładami spastycznymi):
 - podwichnięcia stawowe,
 - mikrołamania kostne,
 - destrukcja chrząstek krążka międzykręgowego, z następowym jego wypadaniem,
 - ograniczenie skrętów do boku kręgosłupa,
- inne stawy:
 - stawy skroniowo-żuchwowe (ograniczenie otwierania ust),
 - stawy pierścienno-nalewkowe,
 - stawy mostkowe-objczykowe.

Często w przypadku seropozytywnego RZS o ciężkim i długotrwałym przebiegu dochodzi do wystąpienia wielonarządowych zmian pozastawowych. Zaliczamy do nich:

- podskórne guzki reumatoidalne,
- zmiany w układzie krążenia:
 - zapalenie osierdzia,
 - kardiomiopatie,
 - guzki reumatoidalne w mięśniu sercowym,
 - wady zastawkowe,
 - nadciśnienie płucne,
 - incydenty zakrzepowo-zatorowe,
- zmiany płucne:
 - zapalenie opłucnej,
 - guzki reumatoidalne w płucach,
- zmiany w narządzie wzroku,
 - zapalenie twardówki,
 - wtórny zespół Sjögrena z następowym suchym złuszcającym zapaleniem rogówki i spojówek,
- zmiany w nerkach:
 - śródmiąższowe zapalenia nerek,
 - odmiedniczkowe zapalenia nerek,
 - skrobiawica wtórna,
- zmiany zapalne naczyń (małych i średnich), mogące prowadzić do martwicy dystalnych części palców, skóry, narządów trzewnych,

- zmiany w układzie nerwowym:
 - wtórne polineuropatie na podłożu zapalenia naczyń,
 - zespół cieśni nadgarstka,
 - wtórne mnogie zapalenie pojedynczych nerwów na podłożu zapalenia naczyń,
 - niedowładny wynikające ze zmian w kręgosłupie,
- poliadenopatia,
- hipersplenizm.

Współwystępowanie RZS z powiększeniem śledziony nazywane jest zespołem Felty'ego (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się cechy ogólnoustrojowego stanu zapalnego – przyspieszone OB, zwiększone stężenie fibrynogeny i CRP w surowicy, nadpłytkowość (czasami małopłytkowość), niewielką leukocytozę, niedokrwistość normocytową i hipochromiczną, białkomocz. Ponadto obserwuje się zaburzenia proteinogramu. U 75% chorych stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego –RF w klasie IgM, korelującego z szybką destrukcją stawów i obecnością zmian pozastawowych. Stosunkowo swoiste są przeciwciała ACPA, u 10% występują przeciwciała przeciwjądrowe (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Badanie płynu stawowego wskazuje na toczący się stan zapalny (zmiany makroskopowe, leukocytoza z przewagą granulocytów, zmniejszenie stężenia glukozy, obecność RF, obecność nietypowych elementów morfotycznych) (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Podstawową formą obrazowania w przypadku RZS jest RTG stawów. Obserwowane zmiany stawowe zależą od okresu choroby. Początkowo stwierdza się obrzęk tkanek miękkich i osteoporozę okołostawową, następnie dochodzi do destrukcji chrząstki i kości co prowadzi do zwężenia szpar stawowych, powstawania geod, nadżerek i podwichnięć stawów. W ostatnim okresie następuje bliznowacenie i wytworzenie zrostów włóknistych lub kostnych. Celem oceny zmian stawowych stosuje się zmodyfikowaną metodę Sharpa lub Larsena i Dale'a. Uzupełniającymi badaniami obrazowymi są USG (ocena aparatu stawowego), MR (dedykowane ocenie tkanek miękkich), TK (ocena zmian kostnych, zwłaszcza kręgosłupa szyjnego) (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

1.2.6. Epidemiologia

Literaturowe dane epidemiologiczne na temat RZS są rozbieżne. Szacunkowe dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej (0,8% dorosłej popula-

cji europejskiej). Szczyt zachorowań obserwuje się w 4. i 5. dekadzie życia (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Współczynnik chorobowości dla populacji polskiej wynosi 0,45% osób dorosłych. Roczna zapadalność na RZS kształtuje się na poziomie 3 / 10 tysięcy populacji ogólnej (*Owczarek 2014*). Zgodnie z najnowszymi danymi epidemiologicznymi rozpowszechnienie RZS w populacji światowej wynosi 0,24%, a w przypadku Europy Wschodniej 0,44% (*Cross 2014*).

Ponadto wykazano 3-krotny wzrost częstości występowania analizowanego problemu zdrowotnego wśród osób palących, szczególnie w grupie mężczyzn oraz u osób wykazujących dodatnią serologicznie obecność czynnika reumatoidalnego (*Sugiyama 2010*). Umiarkowane spożywanie alkoholu wiąże się z 4-krotnie mniejszym ryzykiem zachorowania na RZS w porównaniu z osobami zachowującymi całkowitą abstynencję (*Maxwell 2010*).

Ryzyko zachorowania na analizowany problem zdrowotny w ciągu życia (ang. *lifetime risk of developing RA*) wynosi 3,6% dla kobiet oraz 1,7% dla mężczyzn. Analogiczne wskaźniki dla seropozytywnego reumatoidalnego zapalenia stawów wynoszą 2,4% oraz 1,1%. Wartości te oszacowano dla populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (*Crowson 2011*). W toku przeglądu piśmiennictwa w odniesieniu do objętego analizą problemu decyzyjnego nie odnaleziono ryzyka zachorowania w populacji polskiej.

Oszacowanie populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w Polsce przedstawiono w publikacji *Itchev 2016*. Oceny dokonano na podstawie danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2008-2012, z uwzględnieniem pacjentów z rozpoznaniem choroby zasadniczej M.05.X oraz M.06.X (zgodnie z klasyfikacją ICD 10). W analizowanym okresie czasowym liczba chorych na RZS sukcesywnie wzrastała, osiągając w 2012 roku 230 892 pacjentów. Wielkość populacji objętej sprawozdawczością NFZ przedstawia Tabela 6. W zestawieniu z liczbą ludności w Polsce oszacowano częstość RZS mieszczącą się w zakresie 0,55-0,7% populacji dorosłej (*Itchev 2016*).

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia za 2016 rok w Polsce liczba chorych na RZS wyniosła 251 549 pacjentów (liczba pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem określonym jako główne lub współistniejące według ICD-10: M05 / M06, wraz z rozszerzeniami). W latach wcześniejszych chorobowość wynosiła: 232 398 pacjentów w 2012 roku, 235 745 w 2013 roku, 241 742 w 2014 roku, 247 719 w 2015 roku. Powyższe dane pochodzą z analizy weryfikacyjnej *RoActemra AWA 2017* i zostały udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia na prośbę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że przy całkowitej populacji

Polski wynoszącej 38 433 tys. obywateli (*GUS 2017*), w roku 2016 chorobowość na RZS wyniosła 0,65% (iloraz: 251 549 pacjentów / 38 433 000 obywateli w Polsce).

Tabela 6. Liczba pacjentów z postawioną diagnozą RZS sprawozdawanych w ramach NFZ w latach 2008-2016.

Rok	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba chorych na RZS	173 844 ¹	183 956 ¹	197 158 ¹	225 199 ¹	230 892 ¹ /232 398 ²	235 745 ²	241 742 ²	247 719 ²	251 549 ²

¹ Na podstawie danych z publikacji *Ilchev 2016*;

² Na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT – *RoActemra AWA 2017*.

1.2.1. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na reumatoidalne zapalenie stawów stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego, w skład której wchodzi:

- koszty bezpośrednie – hospitalizacje, ambulatoryjna opieka specjalistyczna, programy terapeutyczne, koszty innych metod leczenia stosowanych w terapii RZS,
- koszty pośrednie – niezdolność do pracy, absencja chorobowa, świadczenia rentowe, koszty rehabilitacji (*Koligat 2014*).

Zgodnie z raportem *Access to innovative treatment in RA in EU* całkowite koszty związane z chorobowością na reumatoidalne zapalenie stawów w 2008 roku w Polsce wyniosły 489 374 432 €, dane dotyczyły 131 546 pacjentów (*Kobelt 2009*). Strukturę kosztów przypadającą na jednostkowego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Struktura kosztów związanych z chorobowością na reumatoidalne zapalenie stawów w 2008 roku (*Kobelt 2009*).

	Całkowity koszt	Koszty bezpośrednie ^{&}	Leki biologiczne	Opieka nieformalna [@]	Koszty pośrednie
Europa	12 902	5 512	1 028	2 012	4 289
Europa Wschodnia	3 752	1 878	232	513	1,128
Polska	3,720	1,922	88	579	1,132

W tabeli podano wartości średnie, wyrażone w €, w odniesieniu do pacjenta w skali roku,

[@] ang. *informal care*,

[&] z wyłączeniem kosztów leków biologicznych.

Roczny koszt leczenia pacjenta z postawioną diagnozą RZS wyniósł w Polsce w 2008 roku 3720 €, stanowiło to zaledwie 28% średniej Europejskiej (*Kobelt 2009*).

Koszty bezpośrednie związane z RZS zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2010 roku wyniosły 206,5 miliona złotych, wartość ta stanowi około 54% kosztów finansowania chorób reumatycznych. Wymieniona kwota uwzględnia leczenie szpitalne, ambulatoryjną opiekę specjalistyczną oraz programy lekowe. Ponadto w raporcie Uczelni Łazarskiego na temat stanu opieki reumatologicznej w Polsce oszacowano koszty generowane przez pacjentów chorych na RZS w innych obszarach systemu ochrony zdrowia. Koszt świadczeń udzielonych osobom z postawionym rozpoznaniem ICD10: M05 oraz M06 w 2010 roku wyniósł 1,2 miliarda złotych, z czego jedynie 16,8% (206,5 miliona zł.) stanowiły wydatki bezpośrednio związane z opieką reumatologiczną (*Drapała 2011, Kwiatkowska 2014*).

Raport *Ja Pacjent!* (*Kotarba-Kańczugowska 2014*) przygotowany został przez organizacje zrzeszające pacjentów, dotyczy oceny opieki reumatologicznej w Polsce z perspektywy pacjenta. W 2013 roku średni czas oczekiwania pacjentów stabilnych na świadczenia z zakresu reumatologii wyniósł 33,88 dni, zgodnie z danymi publikowanymi przez NFZ. Dane opublikowane przez krakowską Fundację *Watch Healthcare* wskazują dłuższy czas oczekiwania na wizytę w Poradni Reumatologicznej w analogicznym okresie (około 2 miesięcy). Anonimowe badanie wykonane na potrzeby analizowanego raportu polegało na telefonicznej weryfikacji czasu oczekiwania na rejestrację w wybranych Poradniach Reumatologicznych w 3 województwach. Zgodnie z danymi NFZ dla analizowanych regionów czasu oczekiwania, mediana czasu oczekiwania wyniosła 21,48 dnia, zaś rzeczywisty czas oczekiwania uzyskany w badaniu 39,24 dnia. Autorzy raportu wskazują również na zbyt dużą liczbę czynności administracyjnych związanych z opieką reumatologiczną w Polsce oraz brak odpowiedniej konstrukcji systemowej, przez co wydłuża się oczekiwanie chorych na leczenie. Zauważono, że w Polsce istnieje możliwość skutecznego i nowoczesnego leczenia jednak występuje wyraźne ograniczenie jego dostępności (*Kotarba-Kańczugowska 2014*).

Raport *Ja Pacjent* zawiera również oszacowanie kosztów bezpośrednich ponoszonych przez NFZ w związku z chorobami reumatycznymi w 2013 roku. Wydatki ponoszone na opiekę pacjentów z RZS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Koszty ponoszone przez NFZ na świadczenia reumatologiczne pacjentów chorych na RZS (ICD 10: M05, M06) z wyłączeniem procedur szpitalnych (Kotarba-Kańczugowska 2014).

ICD 10	AOS	REH	UZD	SOK	SPO	Suma
M05	11 515 568	9 694 990	10 203 969	314 478	1 762 804	54 614 279
M06	4 524 702	3 575 382	4 598 703	236 669	1 455 338	16 735 326

AOS - Ambulatoryjna opieka specjalistyczna,
REH – Rehabilitacja lecznicza,
UZD – Leczenie uzdrowiskowe,
SOK – Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie,
SPO - Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej,
Wartości ponoszonych kosztów wyrażono w złotych.

Łączne wydatki ponoszone przez NFZ wyniosły 71 349 695 złotych, większość kosztów stanowiła ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Kotarba-Kańczugowska 2014).

Celem uzupełnienia oceny kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę danych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). Pozwala to na określenie szacunkowych kosztów hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD 10 M05, M06). System JGP wyróżnia następujące grupy związane z lecnictwem szpitalnym dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego: H87C, H87D, H90, H96CE, H96CF, H96D. Wyjaśnienie poszczególnych kodów zawarto w tabeli poniżej (NFZ 2017).

Tabela 9. Kategorie Jednorodnych Grup Pacjentów związane z RZS (NFZ 2017).

Kod	Kategoria
H87C	Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni
H87D	Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni
H90	Zapalenia stawów i układowe choroby tkanki łącznej wymagające intensywnego leczenia > 10 dni
H96CE	Układowe choroby tkanki łącznej >65r.ż.
H96CF	Układowe choroby tkanki łącznej <66r.ż.
H96D	Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni

W dalszej części analizy uwzględniono grupy H87, H90, H96C oraz H96D. Przedstawione dane opracowano jako sumy podkategorii. Nie wyszczególniono poszczególnych kodów ICD 10 (M05 oraz M06) podając dane zbiorczo.

Poziom świadczeń w latach 2015-2016 przedstawiono w tabeli poniżej (NFZ 2017). Opracowanie własne na podstawie danych sprawozdawanych w ramach JGP wykazało, że całkowite koszty hospitalizacji pacjentów z RZS w roku 2015 wyniosły 86 028 797,79 zł, zaś w 2016 83 676 183,59 zł.

Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (kod M05, M06) w latach 2015-2016 (opracowanie własne na podstawie NFZ 2017).

Kategoria	Rok	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD 10 M05 oraz M06	Całkowity koszt hospitalizacji [zł]
H87	2015	24 912	85 359 481,92
	2016	24 209	82 895 725,46
H90	2015	2	28 646,02
	2016	4	33 722,28
H96C	2015	175	311 874,5
	2016	87	166 779,57
H96D	2015	69	328 795,35
	2016	122	579 956,28
Suma	2015	2 5158	86 028 797,79
	2016	2 4422	83 676 183,59

Reumatoidalne zapalenie stawów wpływa na kondycję ekonomiczną gospodarstw domowych osób dotkniętych tym schorzeniem. Przeprowadzono badanie kwestionariuszowe w grupie 1000 pacjentów z losowo wybranych Poradni Reumatologicznych w Polsce w latach 2008-2010 dotyczące sytuacji ekonomicznej ich gospodarstw domowych oraz zestawiono wyniki z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). W przeciętnym budżecie rodziny dotkniętej RZS na zdrowie wydaje się 93,37 zł na osobę w perspektywie miesiąca. Stanowi to prawie dwukrotność kosztów zdrowotnych przeciętnego gospodarstwa domowego w Polsce (195%). Średni dochód na osobę w gospodarstwach domowych osób ze zdiagnozowanym RZS wynosił 953 zł, w związku z czym koszty opieki medycznej wynosiły niemalże 10% całkowitych przychodów. Ponadto z cytowanej pracy wynika, że średni dochód na osobę w gospodarstwach domowych chorych na RZS był niższy od przeciętnego średniego dochodu gospodarstw domowych w Polsce w tym czasie (różnica 119 zł.) (Grygielska 2013).

Wyniki badania wskazują, że jedynie 2,5% badanych określa swoje warunki życiowe jako satysfakcjonujące. Trudności finansowe zgłosiło 48% respondentów, przy wartości 20% dla ogólnej populacji (zgodnie z danymi GUS). Bez wątplenia więc chorobowość na analizowaną jednostkę chorobową

wpływa na sytuację ekonomiczną pacjentów, zarówno poprzez ograniczenie dochodów oraz znaczne koszty opieki medycznej (Grygielska 2013).

Istotnym problemem społecznym związanym ze świadczeniami socjalnymi w analizowanej populacji chorych jest problem ubóstwa. Specyfika kliniczna reumatoidalnego zapalenia stawów rozumiana jako postępujące inwalidztwo związana jest z brakiem możliwości zarobkowania, uzależnieniem budżetu pacjentów od pobieranych świadczeń oraz narastającymi kosztami koniecznej rehabilitacji. Wysokość rent inwalidzkich oraz sytuacja na rynku pracy dotycząca osób z obniżoną sprawnością zwiększa ryzyko zubożenia wraz z jego konsekwencjami społecznymi. Brak wystarczających środków do życia stanowi problem wielopłaszczyznowy, zwłaszcza w przypadku chorych przewlekle, których terapia oraz rehabilitacja wymagają znacznych nakładów finansowych. Wpływa to na funkcjonowanie społeczne, przebieg terapii oraz psychikę chorych (Bieńkuńska 2013, Kwiatkowska 2014).

Istotnym aspektem obciążenia ekonomicznego związanego z chorobowością na reumatoidalne zapalenie stawów są świadczenia społeczne w ramach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Ocena obciążenia systemu ubezpieczeń społecznych w Polsce może zostać przeprowadzona w oparciu o dane publikowane przez ZUS, które uwzględniają niezdolność do pracy, zarówno czasową (absencja chorobowa) jak długotrwałą. Statystyki te prowadzone są w oparciu o przyczyny z dokładnością co do jednostki chorobowej zdefiniowanej zgodnie z klasyfikacją ICD-10. Obejmują one osoby z prawem do zasiłku chorobowego podlegające ubezpieczeniu w Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych, tj. z wykluczeniem rolników indywidualnych oraz członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych. Pozwala to wysunąć wniosek, że dane te mają charakter orientacyjny oraz wartości mogą być zaniżone w stosunku do stanu rzeczywistego w odniesieniu do całej populacji.

W 2016 roku w ZUS zostało zarejestrowanych 39 221 zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z tytułu choroby własnej spowodowanej reumatoidalnym zapaleniem stawów (ICD-10: L M05, M06) wydanych osobom ubezpieczonym w ZUS na łączną liczbę 609 044 dni absencji chorobowej (ZUS 2017) (Tabela 11). Analizując dane z lat poprzednich obserwowany jest wzrost ilości wydawanych zaświadczeń lekarskich co przekłada się na większą skumulowaną liczbę dni absencji chorobowej.

Tabela 11. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej zgodnie z kodem ICD 10: M05, M06 osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	ICD 10	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2016	M05	397 053	24 535

Rok	ICD 10	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
	M06	211 991	14 686
	łącznie	609 044	39 221
2015	M05	388 304	23 645
	M06	208 207	14 262
	łącznie	596 511	37 907
2014	M05	371 556	22 498
	M06	202 723	14 101
	łącznie	574 279	36 599
2013	M05	356 281	21 123
	M06	196 158	13 733
	łącznie	552 439	34 856

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy, przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2016 roku orzeczenia pierwszorazowe, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10 M05, M06) otrzymało 663 osoby (70% orzeczeń dotyczyło kobiet). W tym samym roku orzeczenie ponowne dotyczące świadczeń rehabilitacyjnych uzyskało 682 osoby (z czego również około 70% dotyczyło kobiet) (Tabela 12). Podobnie jak w przypadku absencji chorobowej obserwowany jest wzrost wydanych orzeczeń pierwszorazowych oraz ponownych w uwzględnionym okresie czasowym (ZUS 2017).

Tabela 12. Orzeczenia ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane przez lekarzy orzeczników z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10 M05, M06) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	663	198	465	-	682	200	482	-
2015	669	212	457	-	631	165	466	-
2014	616	189	427	-	585	179	406	-
2013	547	160	386	1	573	137	436	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowi orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W 2016 roku orzeczenie pierwszorazowe i ponowne w związku z niezdolnością do pracy z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów wydano odpowiednio 317 kobietom (65,9 % wszystkich orzeczeń pierwszorazowych) oraz 1 671 kobietom (66,3% wszystkich orzeczeń ponownych). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne wydane przez lekarzy orzeczników ZUS dla celów rentowych z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10 M05, M06) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	ustalające niezdolność do samodzielnej egzystencji							
2016	3	-	3	-	193	57	135	1
2015	5	-	5	-	233	76	157	-
2014	2	-	2	-	224	61	163	-
2013	1	1	-	-	254	60	194	-
ustalające całkowitą niezdolność do pracy								
2016	59	26	33	-	525	180	345	-
2015	57	17	39	1	590	223	367	-
2014	55	20	34	1	682	229	452	1
2013	67	19	48	-	688	215	473	-
ustalające częściową niezdolność do pracy								
2016	419	138	281	-	1 804	613	1 191	-
2015	395	135	260	-				
2014	407	145	262	-	2 195	733	1 462	
2013	451	145	306	-	2 304	779	1 524	1

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe				Orzeczenia ponowne			
	orzeczenia do celów rentowych ogółem							
2016	481	164	317	-	2 522	850	1 671	1
2015	457	152	304	1	2 826	967	1 858	1
2014	464	165	298	1	3 101	1 023	2 077	1
2013	519	165	354	0	3 246	1 054	2 191	1

Osoby pełnoletnie, którzy stały się całkowicie niezdolne do pracy z powodu naruszenia sprawności organizmu, która powstała przed ukończeniem przez nich 18 roku życia bądź w trakcie trwania nauki na studiach II stopnia (do ukończenia 25 lat) oraz studiów III stopnia lub aspirantury naukowej mogą ubiegać się o rentę socjalną. Rentę socjalną z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06) w roku 2016 przyznano 71 osobom, z czego 77% stanowiły kobiety. Liczba rent socjalnych w poprzednich latach była podobna (ZUS 2017).

Zakład Ubezpieczeń Społecznych w ramach prewencji rentowej prowadzi zindywidualizowaną rehabilitację leczniczą. W roku 2013 z tego rodzaju świadczenia skorzystało 1 036 pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06), wśród których było 806 kobiet. Zestawiając wartość tą z rokiem 2012 (707 pacjentów, w tym 535 kobiet) obserwujemy wzrost świadczeń o 47%. Dane co do kolejnych lat nie są uwzględnione w dostępnych statystykach ZUS (ZUS 2017).

Jednym z elementów badania przeprowadzonego przez *Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC)* była ocena nieefektywnej obecności w pracy pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Szacowanie przeprowadzono metodą kapitału ludzkiego. Badaną populację stanowiła grupa 814 osób chorych na RZS pochodzących z Polski (kobiety w wieku 18-60 lat, mężczyźni w wieku 18-65 lat). Spośród wszystkich respondentów jedynie 57% była aktywna zawodowo, zaś 42% pracowało w tygodniu poprzedzającym badanie. Koszty pośrednie nieefektywnej obecności w pracy przedstawiono w tabeli poniżej (Bebrysz 2014).

Tabela 14. Koszty pośrednie wynikające z nieefektywnej obecności w pracy pacjentów chorych na RZS w zestawieniu z szacunkowymi kosztami absencji chorobowej (Bebrysz 2014).

Metoda obliczeń	Kategoria kosztów	Koszt absencji chorobowej [zł]	Koszt nieefektywnej obecności w pracy [zł]
Na podstawie PKB	Roczny koszt przypadający na pacjenta	12 900	16 500
	Całkowity koszt roczny	860 milionów	680 milionów
Na podstawie średniego wynagrodzenia brutto	Roczny koszt przypadający na pacjenta	8600	10 900
	Całkowity koszt roczny	570 milionów	450 milionów

Warto zauważyć, że koszty wynikające z nieefektywnej pracy przewyższyły koszty absencji chorobowej w analizowanej grupie chorych. Można sądzić, że chorobowość na reumatoidalne zapalenie stawów wiąże się z dodatkowymi kosztami pośrednimi nieocenianymi standardowo. W badaniu tym wykazano również wzrost kosztów pośrednich wraz ze zwiększeniem aktywności choroby. Pacjenci w stanie remisji generowali koszty pośrednie przypadające na osobę rocznie wynoszące odpowiednio 9800 zł (koszt nieefektywnej obecności w pracy, szacowany na podstawie PKB) oraz 5100 zł (koszt absencji chorobowej, szacowany na podstawie PKB) (Bebrysz 2014).

Na podstawie przytoczonych danych należy stwierdzić, że chorobowość związana z RZS niesie ze sobą znaczne koszty pośrednie, które przewyższają koszty bezpośrednie leczenia chorych. Związane jest to ze specyfiką choroby (postępująca niepełnosprawność, przy braku odpowiedniej rehabilitacji). Kluczowym wydaje się wczesna diagnoza oraz efektywne leczenie pacjentów celem redukcji obciążeń społecznych i ekonomicznych.

1.2.1. Wpływ reumatoidalnego zapalenia stawów na jakość życia chorych

Reumatoidalne zapalenie stawów stanowi przykład jednostki chorobowej, która w znaczny sposób wpływa na wszystkie sfery funkcjonowania człowieka. Szczególnym powikłaniem, warunkującym jakość życia chorych, przebieg rehabilitacji czy też wyniki leczenia są zaburzenia psychiczne. Objawy neuropsychiatryczne są częste w populacji chorych na RZS. Ich pojawienie może wiązać się bezpośrednio z chorobą podstawową lub wynikać z wtórnych zaburzeń metabolicznych, jak również związane jest z działaniami niepożądanymi stosowanych leków. Nie bez znaczenia jest także psychologiczna reakcja adaptacyjna związana z chorowaniem, niepewnym rokowaniem czy też ograniczeniem funkcjonalności (Jasiewicz 2011).

Przesiewowe badania zdrowia psychicznego w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów przeprowadzone przez *European League Against Rheumatism* wykazały, że u ponad połowy chorych obserwowane są zaburzenia psychiczne. U większości chorych diagnozowano zaburzenia nastroju (87%), rzadziej obserwowano zaburzenia snu (33%) oraz zaburzenia poznawcze (23%) (Jasiewicz 2011). Dowiedziono, że działania psychoterapeutyczne poprawiają efekty standardowych metod leczenia (Lin 2003).

Przewlekły charakter schorzenia, postępujące inwalidztwo oraz częste dolegliwości bólowe prowadzą do zmniejszenia aktywności chorych, często obserwowana jest postawa rezygnacyjna. W postępowaniu rehabilitacyjnym istotne jest, obok choroby podstawowej, uwzględnienie możliwych zaburzeń psychiatrycznych oraz odpowiednie wsparcie psychologiczne. Rehabilitacja lecznicza powinna obejmować elementy rehabilitacji społecznej oraz zawodowej. Czynnikiem ułatwiającym akceptację nie-

pełnosprawności jest wsparcie, poczucie bezpieczeństwa oraz stabilna sieć więzi społecznych (*Pa-procka-Borowicz 2012*).

Specyficzną cechą reumatoidalnego zapalenia stawów stanowi fakt, że ocena efektywności terapii związana jest z subiektywną opinią chorych dotyczącą ich stanu zdrowia. Miarodajnym wykładnikiem skutecznej terapii jest jej bezpośredni oraz pośredni wpływ na jakość życia pacjentów. Poprawa jakości życia osób cierpiących na RZS stanowi jeden z podstawowych celów terapeutycznych (*Jasiewicz 2011, Filipowicz-Sosnowska 2016*). Jednym z podstawowych zjawisk związanych z chorobowością na RZS jest spadek jakości życia, zarówno pacjentów, jak i osób z ich otoczenia (*Wisłowska 2010*).

Determinantą jakości życia pacjentów z RZS są:

- sytuacja kliniczna, obecność objawów (zwłaszcza dolegliwości bólowych) oraz ich wpływ na ogólną sprawność oraz funkcjonowanie na poziomie jednostkowym,
- powikłania procesu chorobowego oraz stosowanego leczenia,
- czynniki socjodemograficzne (*Riel 2000*).

Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dokonywana jest za pomocą następujących skal badawczych:

- EQ-5D - *EuroQol- 5 Dimension*,
- SF-36 - *Medical Outcomes Study Short Form*,
- AIMS - *Arthritis Impact Measurement Scale*,
- HAQ - *The Health Assessment Questionnaire*.

Kwestionariusz EQ-5D jest najczęściej stosowanym narzędziem oceny jakości życia związanej z chorobą (ang. *health-related quality of life*, HRQOL). Jego założeniem jest holistyczne podejście do zdrowia – obejmuje zarówno definicje medyczne, samodzielność fizyczną, funkcjonowanie emocjonalne oraz społeczne chorych. Ocena opiera się na:

- kwestionariuszu zawierającym następujące kategorie: sprawność ruchową (*mobility*), samoobsługę (*self-care*), codzienną aktywność (*usual activities*), ograniczenie wynikające z dolegliwości bólowych (*pain-discomfort*), lęk-depresja (*anxiety-depression*)
 - pacjenci określają trudności w każdej z kategorii w trójstopniowej skali (1,2,3), w związku z czym ocena opiera się na pięcioelementowym systemie (xxxxx),
 - ocena 11111 (I kategoria każdego z wymienionych elementów) oznacza idealne zdrowie (*perfect health*),

- ocena 33333 (III kategoria każdego z wymienionych elementów) oznacza najgorszą możliwą sytuację zdrowotną (*the worst possible state*),
- zbiorczej ocenie stanu zdrowia (VAS) wykonywana przez pacjenta (0-100).

Algorytm, w oparciu o który dokonywana jest ocena w skali EQ-5D, uwzględnia kombinacje odpowiedzi udzielonych w kwestionariuszu. Wynikiem jest 245 możliwych stanów zdrowotnych. Wynik może być wyrażony opisowo oraz w postaci wyliczonego wskaźnika EQ-5D mieszczącego się w zakresie od 0 do 1 (0 – śmierć, 1 – idealne zdrowie) (*Gusi 2010*).

Kwestionariusz SF-36 stosowany jest w celu oceny ogólnego stanu zdrowia. Ocenianymi obszarami są: stan zdrowia fizycznego, stan zdrowia psychicznego, stopień nasilenia bólu, funkcje socjalne oraz ogólna ocena aktywności życiowej. Skala ta charakteryzuje się wysoką czułością, specyficznością oraz powtarzalnością (*Prajs 2007*). Kwestionariusz składa się z 2 części, zawierających 36 pytań i 8 skal:

- I część – ocena stanu funkcjonalnego (skale: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego,
- II część – zdrowie psychiczne, energia / witalność oraz ból (skale: odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne) (*Kukielczak 2012*).

Uzyskane wyniki zostają przeliczane zgodnie z algorytmem celem uzyskania oceny w skali punktowej (zakres 0-100, 0 – najgorszy stan zdrowia, 100 – najlepszy stan zdrowia) (*Kulczycka 2007*).

Skala AIMS stanowi praktyczne narzędzie oceny jakości życia w grupie chorych na RZS. Kwestionariusz ten jest używany w badaniach do oceny skuteczności leczenia chorych na RZS różnymi lekami oraz efektów leczenia w długim okresie czasu (*Prajs 2007*).

Stosowane są dwie wersje skali – AIMS-1 i AIMS-2. Kwestionariusz AIMS-2 stanowi zaktualizowaną i poszerzoną wersję AIMS-1. Pierwotnie analizowana skala składała się z 9 podskal, które można pogrupować w pięcio- lub trzykomponentowy model oceny. W 1992 roku dodano nowe podskale, w związku z czym skala AIMS-2 zawiera 78 pytań, pierwsze 57 pytań dotyczy 12 podskal, do których należą:

- aktywność fizyczna (mobilność),
- chodzenie i pochylanie się,
- czynność ruchowa ręki i palców,
- czynność w stawie ramiennym,

- zadania związane z samoopieką,
- czynności związane z prowadzeniem gospodarstwa domowego,
- aktywność społeczna,
- wsparcie ze strony rodziny i przyjaciół,
- ból stawowy,
- praca,
- poziom napięcia emocjonalnego,
- nastrój.

Każda z tych podskal składa się z 4 lub 5 pozycji, możliwe odpowiedzi posiadają 5 alternatyw: od „zawsze” do „nigdy” oraz od „wszystkie dni” do „wcale - żadnego dnia”. W związku z czym zakres punktacji na wszystkich podskalach wynosi 0-10 (0 - dobre funkcjonowanie i dobra jakość życia; 10 - złe funkcjonowanie i zła jakość życia). Kolejne pytania dotyczą satysfakcji życiowej oraz wpływu RZS na funkcjonowanie z perspektywy chorego. W dalszej zaś części chory wyraża opinię na temat priorytetowych obszarów jakości życia, w których chciałby uzyskać poprawę. Ostatnią część kwestionariusza stanowią pytania dotyczące postrzegania aktualnego i przyszłego stanu zdrowia oraz dane społeczno-demograficzne badanego (Bęczyk 2009).

Kwestionariusz HAQ ocenia niepełnosprawność, samopoczucie, działania niepożądane leków, koszty ponoszone przez chorych, trudności w czynnościach codziennych (okres ostatniego tygodnia poprzedzającego badanie), codzienna aktywność chorych (8 czynności i stopień dysfunkcji każdej z nich w skali 4-stopniowej). Skala ta składa się z 20 pytań. Wynik szacowany jest w oparciu o najwyższe punktowane pytanie z każdej sekcji. Następnie zsumowane wyniki z 8 sekcji dzielone są przez 8. Końcowa wartość stanowi najbardziej użyteczną metodę oceny skuteczności terapii (Symmons 2010).

Wynik uzyskany w skali HAQ związany jest z aktualną aktywnością choroby oraz skumulowanym uszkodzeniem stawów. Na wczesnym etapie RZS wyniki HAQ są odwracalne, zaś w późniejszych etapach choroby obserwowana jest korelacja punktacji uzyskanej w tej skali ze zmianami radiologicznymi i mniejszą odwracalnością wyniku. Opisywana skala charakteryzuje się wysoką czułością, ma zaś charakter jakościowy i nieciągły. Oznacza to, że w analizie wyników HAQ należy wykorzystywać instrumenty statystyczne nieparametryczne i inne niż parametryczne (Symmons 2010). W badaniach prospektywnych wykazano związek pomiędzy jakością życia mierzoną zgodnie ze skalą HAQ a zaawansowaniem zmian w badaniu radiologicznym (Prajs 2011).

Na ocenę jakości życia pacjentów cierpiących na RZS wpływa wiele czynników. Badania kliniczne wskazują, że predyktorami klinicznymi wpływającymi na jakość życia chorych są: wskaźnik DAS28,

wskaźniki BMI oraz czas trwania choroby. Nasilenie aktywności procesu chorobowego oceniane w skali DAS28 istotnie koreluje z jakością życia mierzoną przy użyciu HAQ. Ponadto wykazano pogorszenie jakości życia przy współwystępowaniu otyłości (BMI > 30) (*Jankowska 2010*). Inne źródła wskazują na korelację obniżonej jakości życia z aktywnością procesu zapalnego. Badania francuskie wykazały związek liniowy pomiędzy wzrostem wartości DAS28 a stopniem niepełnosprawności mierzonej przy użyciu skali HAQ. Aktywność procesu zapalnego jest jednym z najważniejszych czynników niepełnosprawności w pierwszych latach choroby (*Prajs 2007*).

Ocena jakości życia istotnie koreluje z aktywnością choroby, w tym liczbą obrzękniętych i bolesnych stawów jak i zaawansowaniem zmian radiologicznych. Odzwierciedlone jest to również we wskaźnikach aktywności procesu zapalnego. Kwestionariusze oceny jakości życia stanowią przydatne narzędzie służące do oceny poprawy obiektywnej lub pogorszenia stanu zdrowia chorych na RZS na przestrzeni lat. Pozwalają bardziej efektywnie niż inne dostępne badania na ocenę ostrych konsekwencji choroby, w tym obniżenia sprawności fizycznej, psychicznej oraz zdolności do wykonywania pracy czy ocenę ryzyka przedwczesnej śmierci (*Prajs 2007*).

1.2.2. Możliwości terapeutyczne w leczeniu RZS

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów kluczową rolę odgrywa jego kompleksowy charakter, tj. współdziałanie farmakoterapii, rehabilitacji, psychoterapii oraz edukacji chorych (*Kwiatkowska 2014*). Celem działań terapeutycznych jest zarówno kontrola objawów, stabilizacja zmian chorobowych, przeciwdziałanie zmianom destrukcyjnym oraz innym powikłaniom, jak przywrócenie sprawności ruchowej oraz funkcjonowania społecznego chorych (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Najważniejszym elementem postępowania medycznego jest osiągnięcie remisji choroby (zmniejszenie stanu zapalnego) lub uzyskanie możliwie najniższej aktywności choroby w grupie pacjentów, u których całkowita remisja nie może zostać osiągnięta (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

Zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną leczenie RZS obejmuje edukację pacjenta, leczenie farmakologiczne (syntetyczne i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby), leczenie ortopedyczne oraz rehabilitację.

Podstawowa farmakoterapia obejmuje klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh, ang. DMARD), których celem stosowania jest nie tylko złagodzenie objawów zapalenia, ale także spowolnienie zmian destrukcyjnych.

Leki modyfikujące przebieg choroby dzielimy na syntetyczne (sDMARDs) oraz biologiczne (bDMARDs).

Grupa leków synetycznych składa się z leków klasycznych/konwencjonalnych (csDMARD) oraz celowanych (tsDMARD). Do grupy csDMARD zaliczamy:

- Metotreksat (MTX) – stanowi analog kwasu foliowego w związku z czym celem zapobiegania cytopenii, owrzodzeniom jamy ustnej i nudnościom stosowany jest z kwasem foliowym; wymaga monitorowania morfologii krwi, parametrów wątrobowych i nerkowych, okresowego RTG klatki piersiowej; może być podawany doustnie, domięśniowo, podskórnie; lek ten cechuje się właściwościami immunosupresyjnymi oraz przeciwzapalnymi,
- Leflunomid (LEF) – stanowi pochodną izoksalozową, niezbędne jest monitorowanie jak w przypadku MTX; jego mechanizm działania opiera się na zmniejszeniu liczby aktywowanych limfocytów T (działanie immunomodulujące),
- Sulfasalazynę (SSZ) – mechanizm działania pozostaje niejasny, cechuje się właściwościami immunomodulującymi, należy kontrolować morfologię krwi i próby wątrobowe,
- związki złota – poprzez kumulację w makrofagach (m.in. błony maziowej) dochodzi do zmiany ich funkcji (zmniejszenie produkcji cytokin i uwalnianie enzymów proteolitycznych), przedstawicielem tej grupy leków jest aurotiojabłczan; konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz badanie moczu,
- Hydroksychlorochinę (lub chlorochinę) – hamuje zdolność do transformowania antygenów przez makrofagi i monocyty, ponadto wykazuje działanie przeciwzapalne; ze względu na działanie okuletoksyjne monitorowanie stosowania leku powinno obejmować badanie okulistyczne.

Do grupy celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs) zaliczane są inhibitory kinaz janusowych JAK, do których zaliczamy tofacytynib (blokuje przede wszystkim kinazy JAK3 i JAK1) oraz m.in. barycynib (inhibicja kinaz JAK 1 i JAK2). TOFA stanowi przedmiot niniejszej analizy i opisany został w *Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)*. Barycynib został dopuszczony do obrotu przez EMA w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, uznając przewagę korzyści klinicznych w grupie pacjentów poddanych wcześniej leczeniu modyfikującym przebieg choroby (EMA 2017a), jednak w Polsce jest on nierefundowany. Jednocześnie lek ten, nie został dopuszczony do obrotu przez FDA (FDA 2017) z powodu niewystarczających danych klinicznych (niewystarczająca liczba badań klinicznych do ustalenia odpowiedniej dawki leku oraz oceny jego bezpieczeństwa) (FDA 2017a).

Drugą grupą preparatów stosowanych w leczeniu RZS stanowią leki biologiczne (szczegółowe charakterystyki – patrz *Opis ocenianej interwencji* oraz opis uwzględnionych komparatorów w załączniku). Dzielimy je na antycytokinowe oraz nieantycytokinowe. Mechanizm działania leków antycytokinowych polega na blokadzie podstawowych cytokin prozapalnych (TNF α , IL-1 β , IL-6). Zaliczamy do nich:

- adalimumab (ADA) – monoklonalne przeciwciało anty-TNF α (ze względu na identyczną budowę jak naturalne przeciwciała ludzkie cechuje się mniejszą immunogennością),
- anakinra (ANK) – rekombinowany antagonist receptoru IL-1 β , obecnie niepolecana w leczeniu RZS, najnowsze wytyczne EULAR nie wymieniają tego leku w procesie terapeutycznym RZS, zaś ACR wykluczyło ANK z rekomendacji ze względu na niską częstość jej stosowania oraz brak aktualizacji danych klinicznych od 2012 roku (*EULAR 2016, ACR 2015*),
- certolizumab (CER) – rekombinowany humanizowany fragment Fab' przeciwciała anty-TNF,
- etanercept (ETN) -rekombinowany, rozpuszczalny kompleks TNF-Fc,
- golimumab (GOL) - monoklonalne ludzkie przeciwciało anty-TNF klasy IgG1,
- infliksymab (INF) – chimeryczne przeciwciało monoklonalne przeciwko TNF α ,
- tocilizumab (TOC) – humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko IL-6.

Kolejną grupę leków biologicznych stanowią substancje o innych niż cytokinowe mechanizmach działania (leki nieantycytokinowe). Są to:

- abatacept (ABA) – blokuje interakcję cząstek CD80 i CD86, wykazuje działanie anty-CTLA4 (antygen 4 związany z ludzkim limfocytym T), w Polsce nie jest refundowany w RZS,
- rytuksymab (RTX) – chimeryczne, monoklonalne przeciwciało anty-CD20.

Dodatkowo, jako leczenie wspomagające, służące doraźnemu leczeniu objawów, stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i glikokortykosteroidy (GKS). Pomocne bywają dostawowe iniekcje glikokortykosteroidów, zwłaszcza w postaciach ograniczonych lokalizacyjnie. W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania NLPZ można stosować paracetamol oraz słabe opioidy (tramadol) (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

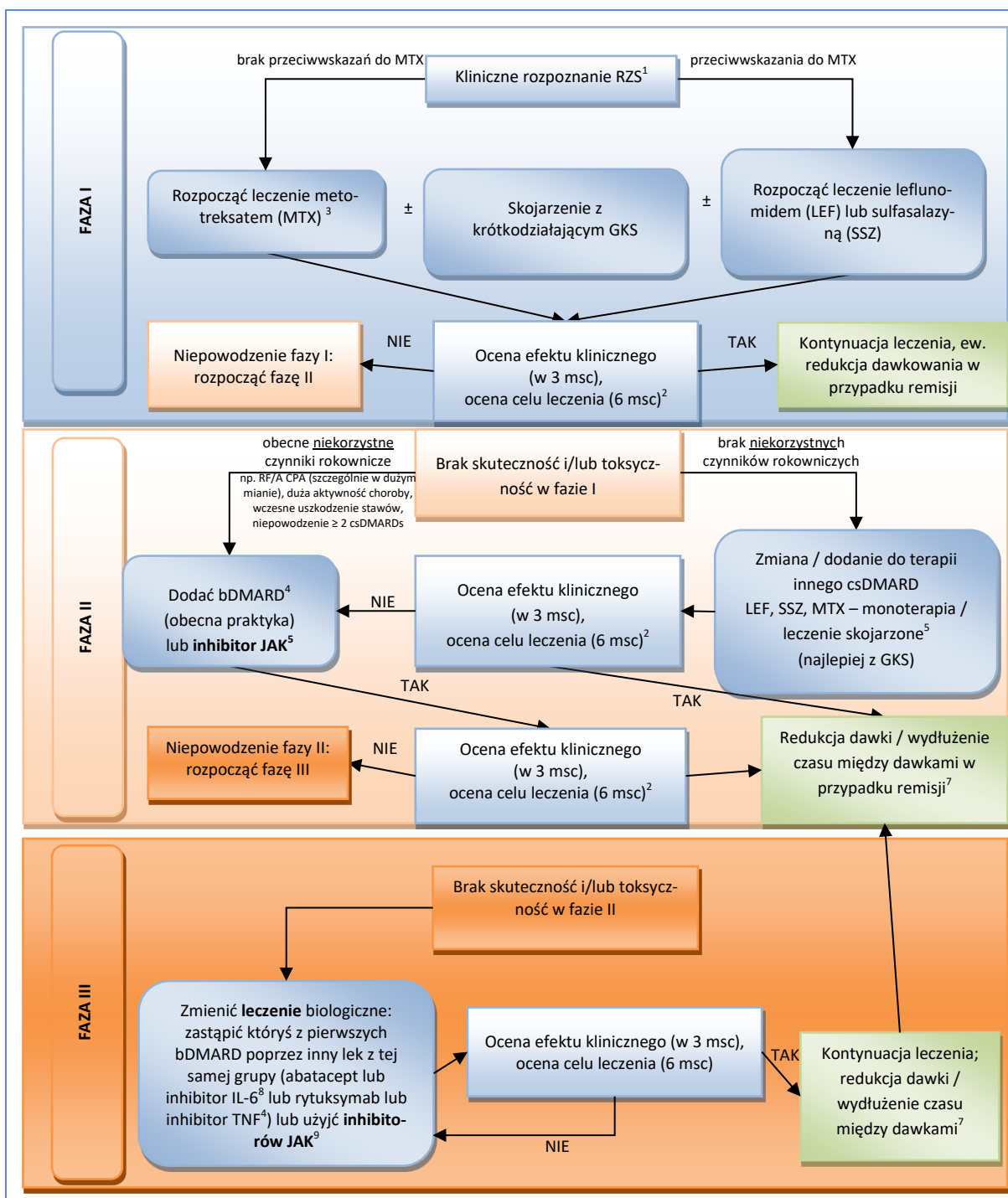
W przypadku znacznych zmian degeneracyjnych, w części przypadków możliwe jest leczenie operacyjne, zaś na wszystkich etapach choroby stosuje się różne metody rehabilitacyjne (*Filipowicz-Sosnowska 2016*).

1.2.3. Wytyczne praktyki klinicznej

1.2.3.1. Algorytm postępowania w RZS wg EULAR

Leczenie RZS jest procesem wieloetapowym, opierającym się w Europie na wytycznych *the European League Against Rheumatism* (EULAR). Aktualne rekomendacje opublikowano w 2017 roku. Poniżej przedstawiono algorytm postępowania w RZS. Warto nadmienić, że polska praktyka kliniczna (warunkowana obowiązującym programem lekowym) odbiega od przedstawionych wytycznych (EULAR 2016).

Wykres 1. Algorytm postępowania w RZS (EULAR 2016).



¹ klasyfikacja 2010 ACR-EULAR może pomóc w stawianiu wczesnej diagnozy RZS;
² celem terapii jest remisja zdefiniowana przez kryteria EULAR lub, jeśli remisja nie może zostać osiągnięta, przynajmniej niska aktywność choroby; cel powinien zostać osiągnięty po sześciu miesiącach leczenia, ale terapia powinna zostać dostosowana lub zmieniona jeśli nie zaobserwowano żadnej poprawy w ciągu trzech miesięcy;
³ „metotreksat powinien być częścią pierwszej strategii leczenia”; skojarzenie csDMARDs nie jest preferowanym postępowaniem przez członków grupy roboczej EULAR, rozpoczęcie terapii od MTX nie wyklucza jego późniejszego skojarzenia z innym csDMARDs;
⁴ inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab, włączając bDMARDs zaakceptowane przez EMA/FDA), abatacept, inhibitor IL-6 lub rytuksymab; u pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać csDMARDs jako leczenie współtowarzyszące, inhibitory IL-6 i tsDMARDs posiadają pewne zalety;
⁵ obecna praktyka zaleca rozpoczęcie od bDMARD (w skojarzeniu z MTX lub innym csDMARD) ze względu na duże doświadczenie w porównaniu z tsDMARDs (inhibitory-Jak);
⁶ najczęściej stosowane skojarzenie dotyczy metotreksatu, sulfasalazyny i hydrochlorochiny;

- ⁷ redukcja dawki lub wydłużenie czasu pomiędzy dawkami może być bezpiecznie wdrożone podczas stosowania wszystkich bDMARDs z niewielkim ryzykiem wystąpienia progresji choroby; zaprzestanie leczenia wiąże się z wysokim ryzykiem progresji; większość, ale nie wszyscy pacjenci mogą odzyskać dobry stan zdrowia po ponownym wdrożeniu tego samego bDMARD;
- ⁸ skuteczność i bezpieczeństwo bDMARDs po niepowodzeniu inhibitora-Jak nie jest do końca poznane; skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów IL-6 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia również jest nieznane;
- ⁹ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitora-Jak po niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorem-Jak jest nie do końca poznane.

Podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu RZS jest MTX, na którym powinna zostać oparta terapia (ang. *anchor drug*) – schemat postępowania uwzględnia w pierwszym rzędzie monoterapię MTX lub jego skojarzenie z lekami biologicznymi. Wytyczne EULAR wskazują, że duża część stosowanych leków ma udowodnioną skuteczność (bDMARD). Ponadto eksperci zwracają uwagę na tsDMARDs jako terapię alternatywną o porównywalnej skuteczności (tofacytynib jest jednym z pierwszych stosowanych przedstawicieli tej grupy, zarejestrowany przez FDA w 2013 roku oraz EMA w 2017) (*EULAR 2016*).

Analizowane rekomendacje wskazują na konieczność uwzględnienia korzyści klinicznych, kosztów oraz perspektywy pacjenta w zestawieniu ze spodziewanymi działaniami ubocznymi. Najważniejszym ze zdarzeń niepożądanych związanych z terapią biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (zarówno boDMARD oraz bsDMARD) stanowi zwiększone ryzyko zakażeń (*EULAR 2016*).

Podstawowe zasady leczenia:

- terapia powinna zostać zoptymalizowana w celu uzyskania jak najwyższej jakości opieki, z uwzględnieniem faktu, że jej przebieg powinien być konsensusem reumatologa i pacjenta,
- decyzja o metodzie leczenia powinna zostać podjęta w oparciu o aktywność choroby oraz inne czynniki pacjenta jak np. progresja uszkodzeń strukturalnych, choroby współistniejące i profil bezpieczeństwa,
- lekarz reumatolog jest specjalistą, który powinien początkowo prowadzić leczenie chorego na RZS,
- RZS jest związane z wysokimi kosztami indywidualnymi, medycznymi i społecznymi, które powinny być rozważone w postępowaniu leczniczym przez prowadzącego terapię reumatologa (*EULAR 2016*).

Panel ekspercki wydał 12 rekomendacji dotyczących przebiegu procesu terapeutycznego chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (graficznie algorytm postępowanie przedstawiono powyżej).

Są to:

1. Leczenie DMARD powinno zostać wdrożone niezwłocznie po postawieniu diagnozy RZS.

2. Celem leczenia powinno być uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby u każdego pacjenta.
3. Monitorowanie choroby powinno być częste w chorobie o wysokiej aktywności (co 1-3 miesięcy); jeżeli nie osiągnięto poprawy po maksymalnie 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub nie osiągnięto celu leczenia po 6 miesiącach, terapia powinna zostać odpowiednio zmieniona.
4. MTX powinien stanowić element I linii leczenia RZS.
5. U pacjentów, u których MTX jest przeciwwskazany (lub występuje wczesna nietolerancja) należy rozważyć zastosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny jako elementów I linii leczenia.
6. Stosowanie krótkodziałających GKS może zostać rozważone przy rozpoczęciu terapii oraz przy zmianie csDMARDs (zmiana dawki i drogi podania), ale podawanie powinno być zmniejszane tak szybko jak to klinicznie możliwe.
7. Przy niepowodzeniu I linii leczenia oraz braku niekorzystnych czynników rokowniczych należy rozważyć zmianę stosowanego csDMARD.
8. Przy niepowodzeniu I linii leczenia oraz niekorzystnych czynnikach rokowniczych należy wdrożyć leczenie skojarzone csDMARD oraz bDMARD / tsDMARD (wczesne zastosowanie bDMARDs nie uzyskało większości głosów), obecna praktyka zaleca rozpoczęcie od bDMARD.
9. bDMARD oraz tsDMARD powinny być stosowane w skojarzeniu z csDMARD; w przypadku pacjentów, u których brak możliwości stosowania csDMARD jako terapii skojarzonej, inhibitory IL-6 oraz tsDMARD mogą cechować się zaletami klinicznymi w porównaniu z innymi bDMARDs.
10. W przypadku niepowodzenia terapii przy użyciu bDMARD oraz tsDMARD, należy rozważyć wdrożenie innego bDMARD lub tsDMARD; w przypadku niepowodzenia terapii anty-TNF chorzym można zaproponować inny inhibitor TNF lub terapię o innym mechanizmie działania.
11. W przypadku utrzymującej się remisji po redukcji dawki GKS należy rozważyć zmniejszenie dawkowania (z ang. *tapering therapy*) bDMARD, szczególnie gdy leczenie ma charakter skojarzony z csDMARD.
12. Jeśli pacjent pozostaje w utrzymującej się remisji należy rozważyć również zmniejszenie dawkowania csDMARD (*EULAR 2016*).

Eksperti podkreślają, że konieczna była rewizja dotychczasowych rekomendacji ze względu na doniesienia naukowe dotyczące nowych terapii (długoterminowa ocena bezpieczeństwa, dopuszczenie stosowania nowych produktów leczniczych). Utrzymana została rekomendacja dotycząca stratyfikacji pacjentów względem czynników rokowniczych po niepowodzeniu pierwszej stosowanej terapii. Grupa Robocza wskazuje, że najistotniejsze są jednostkowe cele lecznicze. Przebieg

leczenia musi zostać zindywidualizowany, w związku z czym pozostawiono dowolność wyboru poszczególnych substancji czynnych (EULAR 2016).

Aktualne rekomendacje utrzymały, prawie w niezmienionym brzmieniu, podstawowe elementy określające pryncypia leczenia, tj. rozpoczęcie terapii bez zbędnej zwłoki, warunku koniecznego do jej kontynuacji (efekt kliniczny uzyskany w 3 pierwszych miesiącach oraz osiągnięcie celu leczenia w 6 miesięcy) oraz definicję celów terapeutycznych (utrzymująca się remisja lub niska aktywność choroby) (EULAR 2016).

Poniżej przedstawiono kryteria uzyskania remisji wg ACR/EULAR – w dowolnym punkcie w czasie, konieczność spełnienia wszystkich poniższych warunków:

- liczba bolesnych stawów ≤ 1
- liczba obrzękniętych stawów ≤ 1
- stężenie osoczone CRP ≤ 1 mg/dl
- ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta ≤ 1
- albo wartość wskaźnika SDAI ≤ 3.3 w dowolnym punkcie w czasie (Felson 2011).

1.2.3.2. Rekomendacje American College of Rheumatology dotyczące postępowania z chorymi na reumatoidalne zapalenie stawów.

W procesie wyszukiwania wytycznych klinicznych leczenia RZS odnaleziono również wytyczne amerykańskie (American College of Rheumatology, ACR) z 2015 roku. Wyróżniono w nich następujące kategorie, dla których zdefiniowano zasady postępowania terapeutycznego:

- pacjenci z wczesną postacią RZS (czas trwania choroby < 6 miesięcy),
- pacjenci z diagnozą RZS ≥ 6 miesięcy.

U pacjentów z wczesną postacią RZS leczenie powinno zostać prowadzone w ukierunkowaniu na cel (z ang. *treat-to-target*). Leczeniem I rzutu w tej grupie chorych jest metotreksat (preferowane rozpoczęcie terapii od monoterapii), możliwe jest również stosowanie pozostałych leków z grupy csDMARDs: w pierwszej kolejności: sulfasalazyna (SSZ), hydrochlorochinina HCQ, lefunomid LEF). W przypadku utrzymującej się umiarkowanej / dużej aktywności choroby pomimo stosowanego leczenia należy wdrożyć następujące schematy terapeutyczne:

- kombinacja csDMARD,
- inhibitor TNF α w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX,
- leki biologiczne działające w innych mechanizmach w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.

Nie wskazano preferowanych schematów II linii leczenia w tej grupie chorych. Ponadto w przypadku gdy wczesna postać RZS charakteryzuje się umiarkowaną / dużą aktywnością można rozważyć rozpoczęcie terapii przy użyciu leków II linii (zalecenie warunkowe, oparte na słabszej jakości doniesień naukowych). Terapię dodaną do schematów I oraz II linii stanowią krótkodziałające GKS (możliwie najniższe dawki w możliwie najkrótszym czasie). Ponadto wskazano następujące rekomendacje warunkowe:

- przewaga schematów zawierających DMARD w monoterapii nad terapiami przy użyciu 2 lub 3 leków,
- przewaga monoterapii inhibitorami TNF α nad monoterapią TOFA – rekomendacja oparta o brak długoterminowej oceny bezpieczeństwa TOFA, (przewaga kliniczna inhibitorów TNF α wynika z dłuższej praktyki klinicznej z ich użyciem, krótszy okres stosowania TOFA skutkuje warunkową rekomendacją w przedstawionej treści),
- przewaga terapii inhibitorami TNF α w skojarzeniu z MTX nad TOFA w skojarzeniu z MTX - rekomendacja oparta o brak długoterminowej oceny bezpieczeństwa TOFA (analogicznie jak w przypadku powyżej).

W przypadku braku osiągnięcia efektów leczenia w okresie 3 miesięcy należy wdrożyć postępowanie jak w grupie chorych z czasem trwania choroby powyżej 6 miesięcy.

Podobnie jak w przypadku wczesnej diagnozy RZS leczenie opiera się na zasadzie ukierunkowania na cele.

W przypadku chorych, u których diagnoza została postawiona powyżej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, leczeniem preferowanym w I rzucie terapii jest monoterapia MTX (silniejsza rekomendacja niż w przypadku rozpoczęcia terapii inhibitorami TNF α w monoterapii). W przypadku rozpoczęcia leczenia (pacjenci nie otrzymujący wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby) w momencie umiarkowanej / dużej aktywności choroby dopuszczalnym jest zastosowanie monoterapii TOFA (jednak w tej grupie chorych wskazano wyższość monoterapii MTX ponad tofacytynibem i terapią skojarzoną csDMARDs).

Jeśli nie osiągnięto celów leczniczych jako leczenie II rzutu należy rozważyć:

- terapię skojarzoną csDMARD,
- inhibitor TNF α w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX,
- leki biologiczne działające w innych mechanizmach w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX,
- TOFA w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX,

- w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub dużą aktywnością choroby, leczonych do tej pory inhibitorami TNF (którzy obecnie nie stosowali DMRDs), zaleca się dołączenie jednego lub dwóch DMRDs zamiast kontynuowania monoterapii inhibitorem TNF.

Ponadto opublikowane następujące warunkowe rekomendacje przy niepowodzeniu I lub II linii leczenia:

- przy niepowodzeniu monoterapii inhibitorami TNF α w pierwszej kolejności należy rozważyć lek biologiczny działający w mechanizmie innym niż blokada TNF α w monoterapii / skojarzeniu z MTX, następnie zaś TOFA (monoterapia / leczenie skojarzone),
- przy niepowodzeniu monoterapii lekami biologicznymi działającymi w innych mechanizmach niż blokada TNF α , w pierwszej kolejności należy rozważyć inny lek tej grupy w monoterapii lub skojarzeniu z MTX, następnie zaś TOFA (monoterapia / leczenie skojarzone),
- przy niepowodzeniu leczenia skojarzonego inhibitorami TNF α , w pierwszej kolejności należy rozważyć lek biologiczny działający w mechanizmie innym niż blokada TNF α w monoterapii / skojarzeniu z MTX; następnie inny inhibitor TNF α lub TOFA (monoterapia / leczenie skojarzone),
- przy niepowodzeniu leczenia skojarzonego inhibitorami TNF α i braku możliwości zastosowania leków biologicznych działających w mechanizmie innym niż blokada TNF α , należy rozważyć w pierwszej kolejności TOFA w monoterapii lub skojarzeniu z MTX,
- w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub dużą aktywnością choroby, u których stosowano przynajmniej jeden inhibitor TNF α i jeden lek biologiczny niebędący inhibitorem TNF α , zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie innego leku biologicznego niebędącego inhibitorem TNF α w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX zamiast tofacytynibu. Jeżeli pomimo takiego leczenia, aktywność choroby nadal pozostaje umiarkowana lub duża, zaleca się wdrożenie leczenia tofacytynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX ponad leczenie innym inhibitorem TNF
- jeżeli pomimo stosowania DMRD, inhibitorów TNF czy biologicznych leków niebędących inhibitorami TNF, dochodzi do zaostrzenia choroby, zaleca się dodanie krótkodziałających GKS w możliwie najniższej dawce przez możliwie najkrótszy czas.

W przypadku uzyskania remisji należy kontynuować stosowaną terapię, zmniejszając dawkę lub częstość podania leku. Nie należy całkowicie zaprzestać przyjmowania leków modyfikujących przebieg choroby (ACR 2015).

1.3. Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce

Leczenie biologiczne refundowane jest w Polsce w ramach programów lekowych. Zgodnie z aktualnym programem lekowym (MZ 28/08/2017) leczenia agresywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów stosowane mogą być:

- inhibitory TNF- α (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, golimumab),
- tocilizumab,
- rytuksymab.

Do terapii inhibitorami TNF- α lub tocilizumabem mogą zostać zakwalifikowani chorzy po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Ponadto, konieczne jest wykazanie dużej aktywności choroby (wartość DAS28 – większa niż 5,1 albo wartość DAS – większa niż 3,7 albo wartość SDAI – większa niż 26).

W przypadku szczególnych postaci RZS (postać uogólniona – zespół Stilla u dorosłych, z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń) pacjenci włączani są niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI.

W przypadku pacjentów poddanych wcześniej leczeniu w ramach programu lekowego jest również możliwość ponownego przystąpienia oraz zmiany stosowanego leku. Jeśli w trakcie leczenia stwierdzono działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii lub doszło do utraty skuteczności klinicznej – ponowne włączenie do programu nie jest uwarunkowane wskaźnikami aktywności choroby. Jako leczenie kolejnego rzutu można zastosować zarówno inhibitory TNF- α , tocilizumab jak i rytuksymab.

Maksymalnie można wykorzystać 5 leków refundowanych w ramach tego programu (w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF- α w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF α , jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane). Czas leczenia jedną substancją czynną wynosi maksymalnie 18 miesięcy, przy czym pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.

Kryteriami wykluczającymi z udziału w programie są:

- nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF- α albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, albo SDAI ≤ 26 ;
- nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11 . Miernikiem remisji jest wartość DAS28 $\leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, albo SDAI $\leq 3,3$;
- utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;
- utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby – jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;
- wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;
- jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF α lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywności choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;
- lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe (MZ 27/06./2017).

Szczegółowe informacje na temat kryteriów włączenia oraz monitorowania programu lekowego RZS zamieszczono w załączniku 3.9. *Aktualnie obowiązujący program lekowy.*

1.4. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na charakterystyce produktu leczniczego Xeljanz (*ChPL Xeljanz 2017*) oraz projekcie [REDACTED]

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeljanz* tofacytynib jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Produkt leczniczy *Xeljanz* może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

W warunkach polskich leczenie postaci agresywnej reumatoidalnego zapalenia stawów odbywa się w ramach programu lekowego (*MZ 28/08/2017*). [REDACTED]

Wnioskowaną kategorią dostępności jest program lekowy, w związku z czym jako populację docelową dla tofacytynibu przyjęto:

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5. Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

(Tabela 15)

Tabela 15. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] (Tabela 16, str. 59.).

Tabela 16. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

1.6. Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

Tofacytynib (Xeljanz) jest silnym inhibitorem kinaz z rodziny JAK. Stanowi przykład celowanej cząsteczki syntetycznej, nie stanowi więc leku biologicznego w ścisłym tego słowa znaczeniu (*ChPL Xeljanz 2017*). Może to skutkować mniejszą immunogennością substancji czynnej w porównaniu z lekami działającymi w innych mechanizmach. Czego wynikiem jest mniejszy odsetek produkowanych przeciwciał, które zmniejszają efektywność terapii poprzez eliminację substancji czynnych z ustroju (*O’Shea 2013*).

Hamowanie tej rodziny kinaz powoduje modyfikację odpowiedzi immunologicznej na drodze inhibicji interleukinowej oraz interferonowej. Zahamowaniu ulegają szlaki sygnalizacyjne odpowiedzialne za patomechanizm analizowanego schorzenia – modulacji ulegają kluczowe dla progresji cytokiny. Działanie tofacytynibu opiera się na poziomie wewnątrzkomórkowym, co odróżnia go od pozostałych leków celowanych stosowanych w terapii RZS (*Hodge 2016*).

Xeljanz ma postać białych, okrągłych, powlekanych tabletek 5 mg, podawanych 2 x dziennie. Lek przyjmowany jest doustnie, co stanowi nową alternatywę dla obecnie stosowanych form leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (pozostałe leki biologiczne podawane są innymi drogami). Tofacytynib może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metotreksatem (*CHPL Xeljanz 2017*). Wytyczne kliniczne wskazują, że stosowanie TOFA (podobnie jak tocilizumabu) w monoterapii w grupie chorych z przeciwwskazaniami do csDMARDs może być bardziej korzystne niż w przypadkach innych substancji czynnych (*EULAR 2017*).

Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zakażenie. Wznowienie podawania leku powinno nastąpić po ustąpieniu zakażenia. W przypadku stwierdzenia w wynikach badań laboratoryjnych krwi nieprawidłowości dawkozależnych (m.in. limfopenia, neutropenia i niedokrwistość) może być konieczne przerwanie stosowania (jest to zależne od wartości poszczególnych parametrów), następnie w zależności od wyników badań wznowić lub zaprzestać terapii. Profil bezpieczeństwa TOFA podlega ocenie zarówno pod kątem uwag zawartych w pierwszej decyzji odmownej rejestracji produktu leczniczego *Xeljanz* na rynku europejskim (*EMA 2013*) oraz działania niepożądane wskazane w drugiej, pozytywnej ocenie komitetu (*EMA 2017*). Określono grupy działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tofacytynibu, na które należy zwrócić szczególną uwagę (ciężkie zakażenia, reaktywacja zakażenia półpaścem, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia lipidowe, nowotwory skóry niebędące czerniakami, uszkodzenie wątroby, nowotworzenie, ryzyko sercowo-naczyniowe, perforacje przewodu pokarmowego, choroby śródmiąższowe płuc i inne) (*EMA 2017*).

1.6.1. Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli zostały opracowane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Xeljanz* z dnia 17 lipca 2017 (*ChPL Xeljanz 2017*).

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji (tofacytynib), wybrane aspekty charakterystyki produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/17/1178/001
		EU/1/17/1178/002
		EU/1/17/1178/003
		EU/1/17/1178/004
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2017
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	17 lipca 2017.	
Grupa farmakoterapeutyczna:	selektywne leki immunosupresyjne	
Kod ATC	L04AA29.	

**Wybrane właściwości
farmakodynamiczne
i farmakokinetyczne**Mechanizm działania

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączy się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie pacjentów z RZS produktem XELJANZ przez maksymalnie 6 miesięcy powodowało zależne od dawki zmniejszenie liczby krążących komórek NK CD16/56+ (NK, ang. natural killer), przy czym szacuje się, że maksymalne zmniejszenie wystąpiło po około 8–10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Zmiany na ogół cofały się po 2–6 tygodniach od przerwania leczenia. Leczenie produktem XELJANZ powodowało zależne od dawki zwiększenie liczby komórek B. Zmiany w liczbie krążących limfocytów T i subpopulacji limfocytów T (CD3+, CD4+ i CD8+) były niewielkie i nietrwałe. Po długotrwałym leczeniu (mediana czasu leczenia produktem XELJANZ wynosiła około 5 lat) liczba CD4+ i CD8+ zmniejszała się odpowiednio o 28% i 27% (mediana), w porównaniu do wartości wyjściowych. W przeciwieństwie do obserwowanego zmniejszenia po krótkoterminowym dawkowaniu, liczba komórek NK CD16/56+ wzrosła o 73% (mediana) od wartości wyjściowych. Po długoterminowym stosowaniu produktu XELJANZ liczba komórek B CD19+ nie uległa dalszemu zwiększeniu. Po tymczasowym przerwaniu leczenia wszystkie zmienione wartości subpopulacji limfocytów powracały do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem ciężkich lub oportunistycznych zakażeń albo półpaśca, a liczbą subpopulacji limfocytów. Zmiany całkowitego stężenia IgG, IgM i IgA w surowicy w ciągu 6-miesięcznego stosowania produktu XELJANZ u pacjentów z RZS były niewielkie, nie zależały od dawki i były podobne do zmian obserwowanych w grupie pacjentów otrzymujących placebo, co wskazuje na brak tłumienia ogólnoustrojowej odpowiedzi humoralnej. Po zastosowaniu produktu XELJANZ u pacjentów z RZS obserwowano gwałtowne zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, który utrzymywał się przez cały okres dawkowania. Zmiany stężenia CRP obserwowane po zastosowaniu produktu XELJANZ nie ustępowały całkowicie w ciągu 2 tygodni od przerwania leczenia. Sugeruje to przedłużoną aktywność farmakodynamiczną w porównaniu do biologicznego okresu półtrwania.

Badania dotyczące szczepień

W kontrolowanym badaniu klinicznym pacjentów z RZS, którzy rozpoczęli przyjmowanie produktu XELJANZ w dawce 10 mg dwa razy na dobę lub placebo, liczba pacjentów reagujących na szczepienie przeciw grypie była podobna w obu grupach: XELJANZ (57%) i placebo (62%). W przypadku szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom liczba pacjentów reagujących na szczepienie była następująca: 32% w grupie pacjentów otrzymujących XELJANZ w skojarzeniu z MTX, 62% w grupie pacjentów otrzymujących XELJANZ w monoterapii, 62% w grupie pacjentów otrzymujących MTX w monoterapii i 77% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane, jednak podobne uzyskano w odrębnym badaniu dotyczącym szczepionki przeciw grypie oraz polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom z udziałem pacjentów długotrwale leczonych produktem XELJANZ w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Przeprowadzono badanie kontrolowane z udziałem pacjentów z RZS stosujących MTX w ramach leczenia podstawowego, którzy 2 do 3 tygodni przed rozpoczęciem 12-tygodniowego stosowania produktu XELJANZ w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub placebo zostali zaszczepieni szczepionką zawierającą żywe, atenuowane wirusy (Zostavax®). Po 6 tygodniach odnotowano potwierdzoną odpowiedź humoralną i komórkową na szczepienie przeciw wirusowi VZV zarówno w grupie pacjentów przyjmujących XELJANZ, jak i w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedzi były podobne do zaobserwowanych u zdrowych ochotników w wieku 50 lat i starszych. U pacjenta, który nie chorował wcześniej na ospę wietrzną i u którego nie stwierdzono przeciwciał przeciw ospie wietrznej na początku badania, po 16 dniach od szczepienia nastąpiło rozsiewanie się szczepów wirusa ze szczepionki przeciw ospie wietrznej. Przerwano u niego stosowanie produktu XELJANZ i po standardowym leczeniu lekami przeciwwirusowymi pacjent powrócił do zdrowia. U tego samego pacjenta odnotowano później silną, chociaż opóźnioną, odpowiedź humoralną i komórkową na szczepionkę

Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny tofacytynibu charakteryzuje się szybkim wchłanianiem (maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 0,5–1 godziny), szybką eliminacją (okres półtrwania wynosi około 3 godzin) i proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej. Stężenia w stanie stacjonarym

są osiągnięte w czasie 24–48 godzin, przy czym akumulacja po podaniu dwa razy na dobę jest znikoma.

Wchłanianie i dystrybucja.

Tofacytynib jest dobrze wchłaniany, a biodostępność drogą doustną wynosi 74%. Jednoczesne podawanie tofacytynibu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie powodowało zmian wartości AUC, natomiast wartość C_{max} zmniejszała się o 32%. W badaniach klinicznych tofacytynib był podawany niezależnie od posiłku. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji wynosi 87 l. Około 40% krążącego tofacytynibu wiąże się z białkami osocza. Tofacytynib wiąże się głównie z albuminami i nie wydaje się, aby wiązał się z kwaśną α 1-glikoproteiną. Tofacytynib rozprowadza się równomiernie pomiędzy krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm i eliminacja

Biorąc pod uwagę mechanizmy klirensu, tofacytynib jest w około 70% metabolizowany w wątrobie i w 30% wydalany przez nerki w formie leku macierzystego. Tofacytynib jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 z niewielkim udziałem izoenzymu CYP2C19. W badaniu z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie produktu leczniczego u ludzi ponad 65% całkowitej ilości krążących izotopów promieniotwórczych przypadło na niezmienioną substancję czynną, natomiast pozostałe 35% pochodziło od 8 metabolitów, z których każdy stanowił mniej niż 8% całkowitej radioaktywności. Wszystkie metabolity wykrywano u zwierząt i przewiduje się, że są one 10-krotnie słabszymi inhibitorami kinaz JAK1/3 niż tofacytynib. Nie stwierdzono konwersji stereochemicznej w próbkach ludzkich. Aktywność farmakologiczną wykazuje cząsteczka macierzysta tofacytynibu.

Farmakokinetyka u pacjentów z RZS

Aktywność enzymatyczna enzymów CYP u pacjentów z RZS jest zmniejszona z powodu występowania przewlekłego zapalenia. U pacjentów z RZS klirens produktu XELJANZ po podaniu doustnym nie zmienia się wraz z czasem, co oznacza, że leczenie tym produktem nie normalizuje aktywności enzymów CYP. Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona u pacjentów z RZS wykazała, że ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na tofacytynib u pacjentów o skrajnych masach ciała (40 kg, 140 kg) była podobna (w granicach 5%) do ekspozycji odnotowanej u pacjentów o wadze 70 kg. Oszacowano, że u pacjentów w wieku 80 lat wartość AUC zwiększyła się o mniej niż 5% w porównaniu do wartości odnotowanej u pacjentów o średniej wieku 55 lat. Oszacowano, że wartość AUC u kobiet była o 7% mniejsza w porównaniu do wartości występującej u mężczyzn. Dostępne dane wykazały również, że nie występują znaczące różnice w wartości AUC tofacytynibu pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej i pochodzenia azjatyckiego. Zaobserwowano w przybliżeniu liniową zależność między masą ciała a objętością dystrybucji, co objawiało się większymi wartościami C_{max} i niższymi wartościami C_{min} u pacjentów o mniejszej masie. Nie uważa się jednak, aby ta różnica była istotna klinicznie. Szacuje się, że zmienność pomiędzy pacjentami (procentowy współczynnik zmienności) w wartościach AUC tofacytynibu wynosi około 27%. Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek występowały większe o odpowiednio 37%, 43% i 123% wartości AUC w porównaniu do zdrowych pacjentów (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wpływ dializy na 25 całkowity klirens tofacytynibu był stosunkowo niewielki. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg średnie wartości AUC u pacjentów z ESRD uzyskane na podstawie stężeń mierzonych w dzień bez dializy były o około 40% (90% przedział ufności: 1,5%–95%) większe w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania produktu XELJANZ u pacjentów z wyjściowymi wartościami klirensu kreatyniny (oszacowanymi za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) mniejszymi niż 40 ml/min. Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby występowały większe o odpowiednio 3% i 65% wartości AUC w porównaniu do wartości występujących u zdrowych uczestników. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania produktu leczniczego XELJANZ u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby, ani u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Produkt leczniczy XELJANZ w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX - methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Produkt leczniczy XELJANZ może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Zarejestrowane wskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowaniaSkojarzenie z innymi schematami leczenia RZS

Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania produktu XELJANZ z biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), takimi jak antagoniści czynnika martwicy nowotworu (TNF), antagoniści receptora interleukiny (IL)-1R, antagoniści receptora interleukiny (IL)-6R, przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, selektywnymi modulatorami kostymulacji i z silnymi immunosupresantami, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna i takrolimus, dlatego należy unikać stosowania takich skojarzeń u pacjentów z RZS ze względu na możliwość zwiększonej immunosupresji oraz zwiększonego ryzyka zakażeń. Większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszano w przypadku skojarzonego stosowania produktu XELJANZ z metotreksatem niż produktu XELJANZ w monoterapii.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów z RZS przyjmujących produkt XELJANZ zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi. Ryzyko zakażeń oportunistycznych jest większe u pacjentów z azjatyckich regionów geograficznych. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem XELJANZ u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem leczenia produktem XELJANZ należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:

- z nawracającymi zakażeniami,
- z ciężkimi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie,
- mieszkających lub podróżujących po terenach występowania endemicznych grzybic,
- z współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do występowania zakażeń.

Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku rozwoju objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem XELJANZ. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub posocznica, leczenie należy przerwać. Pacjenta, u którego rozwinęło się nowe zakażenie podczas leczenia produktem XELJANZ, należy jak najszybciej poddać pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjentów z niedoborami odporności oraz rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjent powinien być ściśle monitorowany. Na ogół zakażenia występują częściej w populacji pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z cukrzycą, należy więc zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą. Ryzyko zakażenia może zwiększać się wraz ze wzrostem stopnia limfopenii, więc podczas indywidualnej oceny ryzyka zakażenia u danego pacjenta należy wziąć pod uwagę liczbę limfocytów.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem XELJANZ należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:

- którzy byli narażeni na gruźlicę,
- którzy mieszkali w regionach występowania gruźlicy endemicznej lub po takich regionach podróżowali.

Pacjentów należy ocenić i zbadać w kierunku występowania utajonego lub czynnego zakażenia przed rozpoczęciem podawania produktu XELJANZ oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w trakcie terapii. Przed rozpoczęciem podawania produktu XELJANZ pacjentów z utajoną gruźlicą, u których wyniki badań były dodatnie, należy poddać standardowemu leczeniu przeciwprątkowemu. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed rozpoczęciem podawania produktu XELJANZ pacjentom, u których wyniki badań w kierunku gruźlicy były ujemne, ale którzy przebyli utajoną lub czynną gruźlicę w przeszłości i nie można u nich potwierdzić odpowiedniego schematu leczenia, jak też u pacjentów z ujemnym wynikiem badania, ale u których występują czynniki ryzyka zakażenia prątkami gruźlicy. Zaleca się konsultację z lekarzem specjalizującym się w leczeniu gruźlicy. Pomoże to w ustaleniu, czy rozpoczęcie leczenia przeciwko gruźlicy jest odpowiednie dla danego pacjenta. Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, w tym pacjentów, u których badania przed rozpoczęciem leczenia w kierunku występowania utajonej gruźlicy były ujemne.

Reaktywacja wirusa

W badaniach klinicznych produktu XELJANZ obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes (np. półpasiec). U pacjentów leczonych produktem XELJANZ zapadalność na półpaśca wydaje się być większa u pacjentów o pochodzeniu japońskim i koreańskim, jak również u pacjentów z przewlekłym RZS, którzy otrzymywali wcześniej dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. U pacjentów, u których całkowita liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³ może wystąpić zwiększone ryzyko półpaśca. Wpływ produktu XELJANZ na reaktywację wirusa wywołującego przewlekłe zapalenie wątroby nie jest znany. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem XELJANZ u pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia produktem XELJANZ przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów, u których występuje lub występował nowotwór złośliwy inny niż skutecznie wyleczony nieczerniakowy rak skóry lub w przypadku rozważania kontynuacji leczenia produktem XELJANZ pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy. Istnieje prawdopodobieństwo, że produkt XELJANZ negatywnie wpływa na mechanizmy układu odpornościowego, które chronią przed rozwojem nowotworów złośliwych. U pacjentów leczonych produktem XELJANZ obserwowano przypadki występowania chłoniaka. U pacjentów z RZS, zwłaszcza z wysoce aktywną postacią choroby, może wystąpić większe (nawet kilkakrotnie) niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju chłoniaka. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy XELJANZ wpływa na rozwój chłoniaka. W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki występowania innych nowotworów złośliwych, między innymi raka płuca, raka piersi, czerniaka, raka prostaty i raka trzustki. Wpływ produktu XELJANZ na rozwój i przebieg choroby nowotworowej jest nieznanym.

Nieczerniakowy rak skóry

U pacjentów leczonych produktem XELJANZ zgłaszano występowanie nieczerniakowego raka skóry. U pacjentów, którzy znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zachowanie ostrożności zaleca się również u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie, ponieważ mogą być oni bardziej podatni na zakażenia. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem XELJANZ zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (niektóre zakończone zgonem), jednak rola hamowania aktywności kinaz janusowych (JAK) w zgłoszonych przypadkach nie jest znana. Wiadomo, że pacjenci pochodzenia azjatyckiego z RZS znajdują się w grupie większego ryzyka śródmiąższowej choroby płuc, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Perforacja żołądka i jelit

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania perforacji żołądka i jelit, jednak rola hamowania JAK nie jest w nich znana. U pacjentów, którzy mogą należeć do grupy zwiększonego ryzyka perforacji żołądka i jelit należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu XELJANZ (np. u pacjentów z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, pacjentów stosujących jednocześnie kortykosteroidy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne). Pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji żołądka i jelit.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z RZS znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i w związku z tym w ramach standardowej opieki zdrowotnej należy u nich kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Enzymy wątrobowe

Leczenie produktem XELJANZ było związane ze zwiększoną częstością występowania u niektórych pacjentów większej aktywności enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia produktem XELJANZ u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej

(AIAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), szczególnie podczas skojarzonego leczenia potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak metotreksat. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się przeprowadzanie rutynowych prób wątrobowych i jak najszybsze ustalenie przyczyny wszelkich zaobserwowanych zwiększonych aktywności enzymów wątrobowych, aby zidentyfikować potencjalne przypadki polekowego uszkodzenia wątroby. Jeśli istnieje podejrzenie polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie produktu XELJANZ aż do wykluczenia takiej diagnozy.

Parametry laboratoryjne

Limfocyty: Leczenie produktem XELJANZ było związane ze zwiększoną częstością występowania limfopenii w porównaniu z placebo. Liczba limfocytów mniejsza niż 750 komórek/mm³ była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm³, nie zaleca się rozpoczynania ani kontynuacji leczenia produktem XELJANZ. Liczbę limfocytów należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące. **Neutrofile:** Leczenie produktem XELJANZ było związane ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (mniej niż 2000 komórek/mm³) w porównaniu z placebo. U pacjentów, u których całkowita liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm³, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem XELJANZ. ANC należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące. **Hemoglobina:** Leczenie produktem XELJANZ było związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem XELJANZ u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl. Stężenie hemoglobiny należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące. **Monitorowanie lipidów:** Leczenie produktem XELJANZ było związane z występowaniem zwiększonych parametrów lipidowych, takich jak całkowity cholesterol, lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (HDL). Maksymalny wpływ obserwowano na ogół w ciągu 6 tygodni. Badanie parametrów lipidowych należy przeprowadzić po 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania produktu XELJANZ. Pacjentów należy poddać leczeniu zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi leczenia hiperlipidemii. Zwiększone wartości całkowitego cholesterolu oraz LDL związane ze stosowaniem produktu XELJANZ można zmniejszyć do ich wartości sprzed rozpoczęcia leczenia poprzez leczenie statynami.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania produktu XELJANZ u wszystkich pacjentów wykonać wszystkie obowiązujące szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Zaleca się, aby nie podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem XELJANZ. Podejmując decyzję o zastosowaniu żywych szczepionek przed rozpoczęciem leczenia produktem XELJANZ, należy wziąć pod uwagę stopień wydolności immunologicznej danego pacjenta. Profilaktyczne podanie szczepionki przeciw półpaścowi należy rozważyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. Jeśli podawana jest żywa szczepionka przeciw półpaścowi, należy ją podać jedynie pacjentom, którzy przebyli ospę wietrzną lub tym, którzy są seropozytywni względem wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Jeśli przebycie ospy wietrznej jest wątpliwe lub niepewne, zaleca się wykonanie badań w kierunku przeciwciał przeciw VZV. Szczepienie żywymi szczepionkami powinno nastąpić co najmniej 2 tygodnie, a najlepiej 4 tygodnie, przed rozpoczęciem stosowania produktu XELJANZ lub zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do immunomodulujących produktów leczniczych. Brak jest danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy XELJANZ.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na ogół pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na ryzyko działań niepożądanych o zwiększonym nasileniu, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

Laktoza

Produkt leczniczy XELJANZ zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Wnioskowana interwencja ma być dostępna i refundowana w ramach programu lekowego (założenia proponowanego programu lekowego zostały zawarte w *Wnioskowany program lekowy*)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu RZS.

Czas stosowania wnioskowanej interwencji

Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. Czas leczenia tofacytynibem w ramach programu przy pierwszym podawaniu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy

Dawkowanie

Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę. Dostosowanie dawki Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z metotreksatem. Przerwanie i zaprzestanie leczenia Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie produktem XELJANZ należy przerwać i wznowić dopiero po ustąpieniu zakażenia. W przypadku stwierdzenia w wynikach badań laboratoryjnych krwi nieprawidłowości zależnych od dawki, w tym limfopenii, neutropenii i niedokrwistości, konieczne może być przerwanie dawkowania. Jak zostało opisane w tabelach 1, 2 i 3 poniżej, zalecenia dotyczące przerwania dawkowania lub 3 trwałego zaprzestania leczenia wydawane są w zależności od stopnia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których całkowita liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm³.

1.6.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie tofacytynib nie jest refundowany w warunkach polskich (MZ 28/08/2017).

1.7. Rekomendacje agencji HTA

1.7.1. Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy *Xeljanz* dotychczas nie został poddany ocenie AOTMiT.

1.7.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego *Xeljanz* w leczeniu pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RA, z ang. *rheumatoid arthritis*) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* - Wielka Brytania (Anglia i Walia);
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Wielka Brytania (Szkocja);
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Wielka Brytania (Walia);
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* - Niemcy;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia.

Dane dotyczące tofacetynybu odnaleziono na stronach *AWMSG*, *NICE*, *NCPE*, *CADH*, *PABC*, *PTAC* – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla tofacetynybu (produkt leczniczy *Xeljanz*).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja		Uwagi	
			Pozytywna	Z ograniczeniami		
Wielka Brytania (Szkocja)	SMC	-	bd	bd	bd	odnaleziono informację, że rekomendacja jest w trakcie przygotowanie
Wielka Brytania (Walia)	AWMSG	-	bd	bd	bd	odnaleziono informację, że produkt leczniczy <i>Xeljanz</i> został wykluczony z oceny
Wielka Brytania (Anglia i Walia)	NICE	-	bd	bd	bd	rekomendacja w trakcie przygotowania
Niemcy	IQWiG	-	+			tofacetynybu pozostanie refundowany i dostępny dla wszystkich pacjentów z RZS

Kraj	Organiza-	Data			Rekomendacja
Francja	HAS	-	bd	bd	bd nie odnaleziono
Irlandia	NCPE	-	bd	bd	bd odnaleziono informację o zalecanej ocenie farmakoeconomicznej zgodnie z przedłożonymi cenami
Kanada	CADTH	17.04.2015	+		zalecono wprowadzenie tofacytynibu do listy leków przeznaczonych do leczenia RZS o nasileniu umiarkowanym do dużego
Australia	PBAC	03.2015	+		zalecono wprowadzenie tofacytynibu do listy refundacyjnej (australijski odpowiednik - <i>Authority Required listing</i>)
Nowa Zelandia	PTAC	24.05.2013			- koszty stosowania tofacytynibu są wyższe od kosztów terapii z użyciem innych leków w określonej sytuacji klinicznej

Na stronie AQMSG odnaleziono informację, że produkt leczniczy Xeljanz został wykluczony z oceny w związku z trwającymi pracami ekspertów NICE (*AWMSG 2017*).

Na stronach internetowych **National Institute for Health and Clinical Excellence** odnaleziono informację dotyczącą procesu przygotowania rekomendacji dla tofacytynibu. Planowane zakończenie prac komisji przewidywane jest na 20 grudnia 2017r. Zwrócono uwagę na negatywną ocenę CHMP oraz zapewniono o uwzględnieniu zaktualizowanych danych z badań klinicznych. Celem ponownej oceny jest określenie klinicznej skuteczności oraz aspektów efektywności kosztowej związanej ze stosowaniem tofacytynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o aktywności umiarkowanej do dużej po niepowodzeniu leczenia innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (*NICE 2017*). Podobną informację o planowanej ocenie odnaleziono na stronie *Scottish Medicines Consortium*.

Eksperci agencji **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** w wydanym w 2013r. raporcie na temat II linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów produktami otrzymywanymi przy użyciu biotechnologii stwierdzają, że tofacytynib nie stanowi przedmiotu oceny, ze względu na to, że jest stosowany jedynie w ramach badań klinicznych (*IQWiG 2013*).

Kolejnym dokumentem odnalezionym na stronie **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** jest podsumowanie oceny tofacytynibu opublikowane 1 sierpnia 2017 roku. Eksperci agencji rekomendują refundację TOFA. Przedmiotem oceny było leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci po niepowodzeniu lub przy nietolerancji innych leków modyfikujących przebieg choroby. Wskazano na równoważność TOFA z innymi lekami biologicznymi. Jednocześnie zapowiedziano, że

pełna ocena tofacetynybu na temat dodanych korzyści zdrowotnych w poszczególnych populacjach wydana zostanie w październiku 2017 roku (*IQWiG 2017*).

Na stronach internetowych **National Centre for Pharmacoeconomics** odnaleziono informację o zalecanej ocenie efektywności kosztowej w zestawieniu z przedłożonymi cenami tofacetynybu (*NCPE 2017*).

Eksperti **The Canadian Drug Expert Committee** zalecają finansowanie produktu leczniczego *Xeljanz* w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Tofacetynyb stanowi opcję terapeutyczną zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z MTX – wykazuje skuteczność kliniczną w łagodzeniu objawów aktywnego RZS u dorosłych pacjentów, u których choroba ma nasilenie umiarkowane do dużego. Stosowanie TOFA w monoterapii nie przekłada się na wyższy koszt terapii lekami biologicznymi. Zwrócono uwagę, że u części chorych (uwzględniając masę ciała) stosowanie TOFA jest bardziej kosztowo-efektywne niż stosowanie leków biologicznych (*CADTH 2015*).

Podobnie na stronach internetowych **PBAC** odnaleziono pozytywną rekomendację dla tofacetynybu (eksperti zalecają wprowadzenie produktu leczniczego *Xeljanz* do *Authority Required listing* w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS). Wskazano, że TOFA powinno stanowić alternatywę w II linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów oraz efektywność kosztowa jego stosowania (dawowanie 5 mg dwa razy dziennie) nie przewyższa wydatków związanych z terapią ADA (40 mg sc co 14 dni). Analizy dotyczące całkowitych kosztów TOFA vs ADA wskazały na ich równoważność, również w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z opinią **PTAC**, tofacetynyb nie spełnia wymogów refundacji, ze względu na ograniczone badania kliniczne odnoszące się do jego stosowania. Szacowane koszty jego stosowania są wyższe niż w przypadku innych leków mających podobne zastosowanie kliniczne (*PTAC 2013*).

Podsumowując nie odnaleziono nowych opinii wydanych po rejestracji leku na terenie UE, w części agencji trwają prace nad wydaniem oceny produktu leczniczego *Xeljanz*, natomiast wcześniej wydane rekomendacje nie uwzględniały aktualizacji wyników badań klinicznych. Wśród krajów spoza UE, gdzie lek został wcześniej zarejestrowany, eksperci dwóch agencji rekomendują stosowanie tofacetynybu w kolejnych liniach leczenia RZS, wskazując na podobną lub nawet korzystniejszą efektywność kosztową w porównaniu do leków biologicznych (*CADTH* oraz *PTAC*).

Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące refundacji tofacetynybu (*Xeljanz*[®]) na świecie. W poniższej tabeli przedstawiono kraje, w których analizowany produkt leczniczy podlega refundacji (na podstawie informacji dostarczonych przez przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego).

1.8. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej początkową linię leczenia RZS stanowi monoterapia metotreksatem – MTX. Zaś w przypadku, gdy jest on przeciwwskazany lub występuje wczesna nietolerancja należy rozważyć inne leki z grupy csDMARD (leflunomid – LEF, sulfasalazyna – SSZ). Przy niepowodzeniu I linii leczenia oraz niekorzystnych czynnikach rokowniczych kolejnym etapem jest leczenie skojarzone csDMARD oraz bDMARD/ tsDMARD (EULAR 2016).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 28/08/2017) leczenie RZS przy użyciu leków biologicznych prowadzone jest w ramach programu lekowego (*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*) (ICD-10 - M05, M06, M08). [REDACTED]

Zaproponowane komparatory są zatem zgodne ze schematami postępowania zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej (EULAR 2016, ACR 2015) oraz obowiązującym programem leczenia.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z zapisami programu lekowego inhibitory TNF α i tocilizumab mogą być stosowane po nieskuteczności klasycznych i biologicznych DMARDs, natomiast warunkiem zastosowania rytuksymabu jest dodatkowo nieskuteczność leków biologicznych (inhibitory TNF α , tocilizumab).

Wybrane leki biologiczne, zgodnie z zapisami programu lekowego powinny zostać skojarzone z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do jego stosowania. W takim przypadku należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach (MZ 28/08/2017). Natomiast gdy jest to niemożliwe adalimumab, certolizumab pegol, etanercept oraz tocilizumabu mogą zostać zastosowane w monoterapii.

Uzwalniając zatem zapisy programu lekowego, dawkowanie i konieczność skojarzenia z klasycznymi DMARDs (zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych oraz rekomendacjami EULAR/ACR), poniżej przedstawiono listę wybranych komparatorów:

- ADA – adalimumab - dawkowanie 40 mg sc co 2 tyg. (q2w) ± MTX/SSZ/LEF;
- CER – certolizumab pegol - dawka nasycająca 400 mg (200 mg sc × 2) w tyg. 0, 2 i 4; dawka podtrzymująca 200 mg sc co 2 tyg. (lub 400 mg sc co 4 tyg.) ± MTX/SSZ/LEF;
- ETN – etanercept - 25 mg sc 2 × tyg. (lub 50 mg sc 1 x tydzień) ± MTX/SSZ/LEF;
- GOL – golimumab - 50 mg sc 1 × mies. + MTX;
- INF – infliksymab - 3 mg/kg mc. iv w tyg. 0, 2 i 6, potem co 8 tyg. + MTX;
- TOC – tocilizumab - 8 mg/kg mc. iv co 4 tyg. ± MTX/SSZ/LEF;
- RTX – rytuksymab - 1000 mg iv w tyg. 0 i 2 (1 cykl); kolejny cykl można rozważyć po 24 tyg. od zakończenia + MTX (**tylko w populacji po nieskuteczności leków biologicznych**).

Ponadto celem szerszej oceny efektywności klinicznej tofacytynibu oraz nieograniczania możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego jako komparatory należy uwzględnić **placebo** oraz **metotreksat**.

1.9. Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Ocena śmiertelności w chorobach reumatoidalnych jest utrudniona, ze względu na specyfikę tego schorzenia (przewlekły proces zapalny) oraz dostępność skutecznych terapii biologicznych. Czas życia z rozpoznaniem RZS uległ istotnemu wydłużeniu, a w grupie chorych u których włączono skuteczne leczenie we wczesnych okresach choroby i monitorowano jej przebieg, wyrównał się ze średnią życia populacji ogólnej (*Program 2016*). W raporcie założono ocenę śmiertelności z użyciem **przeżycia całkowitego**, jako standardowego wskaźnika określającego przeżycie, pod warunkiem dostępności danych.

Reumatoidalne zapalenie jest chorobą przewlekłą stanowiącą przede wszystkim przyczynę niepełnosprawności i inwalidztwa (*Samoliński 2015*). W znaczący sposób wpływa na wszystkie aspekty jakości życia związanej ze zdrowiem, zwłaszcza z funkcjonowaniem fizycznym, odczuciem zmęczenia oraz aspektami emocjonalnymi. Wykazano także korelację między jakością życia pacjentów, a skutecznością leczenia (*Prajs 2007*). Zarówno FDA oraz EMA podkreślają rolę punktów końcowych ocenianych przez chorych (PRO – *patient-reported outcomes*) jako kluczowych w ocenie skuteczności terapii w przypadku RZS. Europejska Agencja Leków zaleca w ocenie skuteczności leczenia w przypadku RZS następujące punkty końcowe (*CPMP 2003*):

- liczbę obrzękniętych stawów (spośród 28 lub więcej);
- liczbę wrażliwych stawów (spośród 28 lub więcej);
- ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza (VAS);
- ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta (VAS);
- ocenę bólu (ocena bólu przez pacjenta, VAS, skala Likerta);
- wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP);
- funkcjonowanie fizyczne (ocena przez pacjenta, np. kwestionariusz HAQ, specyficzne dla choroby kwestionariusze oceny jakości życia);
- ocena radiograficzna (zwięźlenie szpar stawowych, nadżerki, specyficzne skale, np. zmodyfikowana skala Sharpa).

Wymienione punkty końcowe mogą być łączone w walidowane instrumenty oceny aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie (np. DAS, ACR, EULAR). Podobnie w opracowywanych wytycznych od-

nośnie oceny leków w RZS, EMA wskazuje, że instrumenty odzwierciedlające różne objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być stosowane celem oceny skuteczności terapii, pod warunkiem, że podlegały walidacji (np. DAS28, odpowiedź wg EULAR, odpowiedź wg ACR, uproszczone kalkulatory – SDAI lub CDAI) (*CHMP 2015*). Ponadto jako główny punkt końcowy zalecana jest ocena remisji lub niskiej aktywności choroby (np. wg DAS28), a jako dodatkowe punkty zaleca się:

- odpowiedź na leczenie (ACR 20, 50, 70);
- czas trwania remisji/niskiej aktywności choroby;
- DAS28;
- liczba obrzękniętych i bolesnych stawów;
- funkcjonowanie fizyczne/ocena niepełnosprawności (HAQ-DI);
- zajęcie struktur kostnych (np. modyfikacja van der Heijde skali Sharpa);
- markery stanu zapalnego (CRP);
- ocena bólu (np. VAS);
- ocena aktywności choroby przez lekarza i pacjenta;
- ocena jakości życia (np. SF-36 lub dedykowane kwestionariusze).

Podobnie FDA, w analizie skuteczności leków w RZS jako podstawowe zaleca ocenę w zakresie dwóch obszarów: odpowiedzi klinicznej oraz funkcjonowania fizycznego/niepełnosprawności, w pierwszym przypadku uwzględniając kryteria odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 oraz wystąpienie niskiej aktywności choroby lub remisji na podstawie DAS28, a w drugim – HAQ-DI (*FDA 2013*).

Powszechnie stosowanymi w codziennej praktyce, jak i od wielu lat w badaniach klinicznych są wskaźniki odpowiedzi na leczenie wg ACR: **ACR20**, **ACR50**, **ACR70**, oznaczające zmniejszenie o odpowiednio $\geq 20\%$, 50% , 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz, w niektórych przypadkach, także wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia CRP. Wskaźniki te pozwalają ocenić zmianę aktywności choroby, nie określając ostatecznej aktywności RZS (*Sierakowski 2011*). Ponadto są powszechnie stosowane w badaniach klinicznych, co umożliwia przeprowadzenie szerokiego porównania pośredniego.

Głównym celem leczenia RZS wskazywanym w wytycznych postępowania jest zmniejszenie aktywności choroby, a docelowo osiągnięcie **remisji lub niskiej aktywności choroby** (*EULAR 2016*, *ACR 2015*) w związku z czym zalecane jest stosowanie tych parametrów jako punktów końcowych w badaniach klinicznych (*Felson 2014*). Spośród wskaźników aktywności choroby najczęściej stosowany w praktyce klinicznej jest **DAS28**. Wskaźnik ten oparty jest o liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych sta-

wów, wskaźniki stanu zapalnego (wyróżniono 2 typy skali: OB oraz CRP), ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta. Wynik szacowany w oparciu o specjalny kalkulator, pozwala to zarówno określić aktualną aktywność choroby, jak i wyznacza remisję. Stanowi narzędzie zalecane w procesie monitorowania leczenia RZS (*Filipowicz-Sosonowska 2016*). Wskaźnik ten wykorzystywany jest w wytycznych klinicznych, co więcej definiuje populację w programach terapeutycznych (np. w Polsce). Jako modyfikacje stosowane są pochodne uproszczone skale: **SDAI** (*Simplified Disease Activity Index*), uproszczony wskaźnik aktywności choroby, obejmujący ocenę liczby obrzękniętych i bolących stawów spośród 28, ocenę aktywności choroby przez lekarza i pacjenta oraz CRP; lub **CDAI** (*Clinical Disease Activity Index*) – kliniczny wskaźnik aktywności choroby (obejmuje parametry jak SDAI, z wyjątkiem CRP). W pomiarze **aktywności choroby** należy również uwzględnić **ogólną ocenę dokonywaną przez lekarza i pacjenta**.

Obok powyżej wspomnianych skal łączących poszczególne objawy podmiotowe i przedmiotowe, jako punkty końcowe należy także wskazać niezależnie elementy poszczególne, takie jak **liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena bólu przez pacjenta**, oraz markery stanu zapalnego: **OB i CRP**.

Ze względu na specyfikę schorzenia (postępująca niepełnosprawność oraz inwalidztwo) w analizie skuteczności TOFA należy uwzględnić ocenę niepełnosprawności. Powszechnie stosowanym jest kwestionariusz oceny zdrowia i niepełnosprawności/wydolności czynnościowej **HAQ-DI** (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*). Końcowa wartość stanowi użyteczną metodę oceny skuteczności terapii (*Symmons 2010*). Należy zwrócić uwagę, że wynik uzyskany w skali HAQ odzwierciedla aktualną aktywność choroby oraz skumulowane uszkodzenie stawów. Opisywana skala charakteryzuje się wysoką czułością, ma zaś charakter jakościowy i nieciągły (*Symmons 2010*). Nasilenie aktywności procesu chorobowego oceniane w skali DAS28 istotnie koreluje z jakością życia mierzoną przy użyciu HAQ (*Jankowska 2010*). W badaniach prospektywnych wykazano związek pomiędzy jakością życia mierzoną zgodnie ze skalą HAQ, a zaawansowaniem zmian w badaniu radiologicznym (*Prajs 2011*).

Ocena uszkodzenia stawów uwidoczniona w badaniach obrazowych stanowi istotny punkt oceny skuteczności leków w RZS, w najnowszych badaniach wykorzystuje się metodę **Sharpa w modyfikacji van der Heijde**.

Ocena **ogólnej jakości życia** może być przeprowadzona za pomocą kwestionariusza **EQ-5D** lub **SF-36**, najczęściej stosowanego narzędzia oceny jakości życia związanej z chorobą (ang. *health-related quality of life*, HRQOL). Można stosować też specyficzne kwestionariusze dotyczące objawów charakterystycznych dla RZS, np. kwestionariusz **FACIT -F** (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) celem oceny nasilenia zmęczenia lub w ocenie jakości snu – **MOS-Sleep**.

Ze względu na przebieg rejestracji produktu leczniczego *Xeljanz* na rynku europejskim istotne z perspektywy doboru punktów końcowych jest także przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii – ocena częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia. W ocenie należy uwzględnić również ocenę specyficznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Dane dotyczące bezpieczeństwa tofacytynibu, pochodzące z wcześniejszych ocen TOFA wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń, nowotworów i chorób limfoproliferacyjnych oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (*FDA 2013*). Kolejna, pozytywna już ocena TOFA wskazała na grupy zdarzeń niepożądanych, na które należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania TOFA. Są to: ciężkie zakażenia, reaktywacja zakażenia półpaścem, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia lipidowe, nowotwory skóry niebędące czerniakami, uszkodzenie wątroby, nowotworzenie, ryzyko sercowo-naczyniowe, perforacje przewodu pokarmowego, choroby śródmiąższowe płuc i inne (*EMA 2017*). Należy jednak zauważyć, że obecnie dostępne leczenie w ramach programu lekowego cechuje się podobną charakterystyką bezpieczeństwa co TOFA.

W związku z powyższym koniecznym jest dokładniejsze scharakteryzowanie profilu bezpieczeństwa TOFA, w tym ocenę rzadkich, ale ciężkich działań niepożądanych. Należy uwzględnić nowe badania kliniczne obejmujące duże grupy pacjentów oraz fazy długoterminowe, co więcej należy poddać wnikliwej analizie dostępne badania wtórne. Jest to zgodne z zaproponowanym planem zarządzania ryzykiem zawartym w dopuszczeniu TOFA do procesu rejestracji w Europie (*EMA 2017*).

Szczegółowa charakterystyka stosowanych narzędzi oceny, w tym punkty odcięcia oraz konstrukcję zawarto w rozdziale *Rozpoznawanie oraz Wpływ reumatoidalnego zapalenia stawów na jakość życia chorych*.

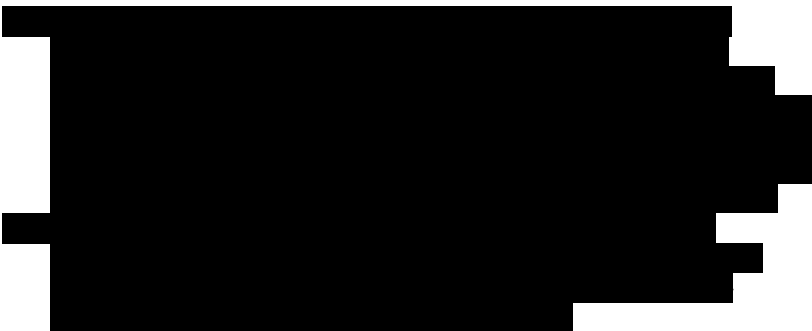
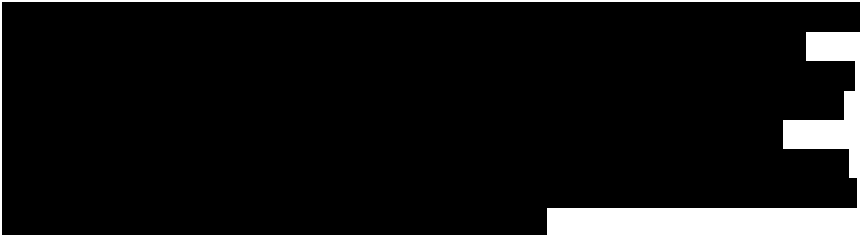
1.10. Zakres analiz

1.10.1. Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Xeljanz* w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, która zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania z randomizacją, próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 21. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia
<p>Populacja (P, z ang. <i>population</i>)</p>	<p>Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS),</p>  

Parametr	Kryteria włączenia
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	Tofacytynib , doustnie w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zaleceniami EULAR/ACR: 5 mg bid (2 razy dziennie), w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii.
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • metotreksat (MTX) • adalimumab – dawkowanie 40 mg sc co 2 tyg. (q2w) ± MTX/SSZ/LEF • certolizumab pegol – dawka nasycająca 400 mg (200 mg sc × 2) w tyg. 0, 2 i 4; dawka podtrzymująca 200 mg sc co 2 tyg. (lub 400 mg sc co 4 tyg.) ± MTX/SSZ/LEF • etanercept – 25 mg sc 2 × tyg. (lub 50 mg sc 1 × tydz.) ± MTX/SSZ/LEF • golimumab – 50 mg sc 1 × mies. + MTX • infliksymab – 3 mg/kg mc. iv w tyg. 0, 2 i 6, potem co 8 tyg. + MTX • tocilizumab – 8 mg/kg mc. iv co 4 tyg. ± MTX/SSZ/LEF • rytuksymab – 1000 mg iv w tyg. 0 i 2 (1 cykl); kolejny cykl można rozważyć po 24 tyg. od zakończenia + MTX (tylko w populacji po nieskuteczności leków biologicznych)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • odpowiedź na leczenie wg ACR (ACR20, 50 i 70), • aktywność choroby DAS28 (lub uproszczone skale SDAI, CDAI), • częstość remisji i niskiej aktywności choroby, • ogólna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza i pacjenta, • liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, • ocena bólu przez pacjenta, • ogólnoustrojowe markery stanu zapalnego: OB., CRP, • ocena niepełnosprawności/wydolności czynnościowej HAQ-DI, • jakość życia oceniana w kwestionariuszach (EQ-5D, SF-36), oraz specyficznych kwestionariuszy dotyczących objawów FACIT-F, MOS-Sleep • ocena progresji zmian radiologicznych, • bezpieczeństwo.
Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>study</i>)	<p>Tofacytynib: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej;</p> <p>Leki biologiczne – porównanie pośrednie: Badania kliniczne z randomizacją, zawierające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim.</p>

Ocenę bezpieczeństwa oparto na możliwych działaniach niepożądanych (wykorzystano dane Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA)). Przeprowadzono szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa opartą na wynikach włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Ponadto ocena została poszerzona o badania obserwacyjne, opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych oraz dane uzyskane z badań wtórnych. Uwzględniono wszystkie dostępne dane oceniające stosowanie TOFA w grupie chorych na RZS.

1.10.2. Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (tofacytynib) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA,

ang. *cost-minimization analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012). W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (tofacytynib) i komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie użyteczności kosztów należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Xeljanz w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania tofacytynibu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie

minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

1.10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia tofacytynibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Xeljanz w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem terapii tofacytynibem. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki

objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Opracowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

2. Piśmiennictwo

- ACR 2016** Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
- Aletaha 2009** Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1242-1249.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 29 czerwca 2017 r.
- Arnett 1988** Arnett, F.C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., i wsp. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988. 31(3): 315-24.
- AWMSG 2017** Stanowisko ekspertów AWMSG: Reference No. 936
Dostępne online pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/936>
Data ostatniego dostępu: 30 sierpnia 2017
- Bącznyk 2009** Bącznyk G, Kleka P, Ochmańska M. Ocena właściwości psychometrycznych polskiej wersji *Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS-2)* dla chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2009; 47, 5: 282–289.
- Bebrysz 2014** Bebrysz M, Fedyna M, Rutkowski J. i wsp. Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie — ocena kosztów pośrednich w Polsce. Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health, Kraków 2014.
- Bieñkuńska 2013** Bieñkuńska A, Łysoñ P. Ubóstwo w Polsce w świetle badań GUS. Warszawa: Główny Urząd Statystyczny, Departament badań społecznych i warunków życia, Urząd Statystyczny w Łodzi, 2013.
- CADH 2015** CDEC final recommendation Tofacytynib (Xeljanz — Pfizer Canada inc.) Indication: rheumatoid arthritis. CDEC Meeting — March 18, 2015 Notice of Final Recommendation — April 17, 2015
Dostęp online pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf
Data ostatniego dostępu: 30 sierpnia 2017
- CHMP 2015** Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products 4 other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. EMA, 2015. CPMP/EWP/556/95 Rev. 2.
- ChPI Cimzia 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia - 30/05/2017 Cimzia -EMA/H/C/001037 z dnia 21.01.2010 r.
- ChPI Enbrel 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel - 27/06/2017 Enbrel -EMA/H/C/000262 z dnia 11.09.2009 r.

- ChPI Humira 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira - 23/05/2017 Humira - EMEA/H/C/000481 -IB/0165 z dnia 12.11.2009 r.
- ChPI Inflectra 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra - 13/07/2017 Inflectra - EMEA/H/C/002778 z dnia 4.10.2013 r.
- ChPI MabThera 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera - 06/06/2017 MabThera - EMEA/H/C/000165 -IA/0136 z dnia 06.07.2017 r.
- ChPI RoActrema 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActra - EMEA/H/C/000955 -IB/0070 z dnia 06.07.2017 r.
- ChPI Simponi 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi - 21/06/2017 Simponi - EMEA/H/C/000992 z dnia 20.10.2009 r.
- ChPI Xeljanz 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz - 24/05/2017 Xeljanz - EMEA/H/C/004214 -IB/0001 z dnia 17.07.2017 r.
- CPMP 2003** Committee for proprietary medicinal products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than nsaid's for treatment of rheumatoid arthritis. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, 2003. CPMP/EWP/556/95 rev 1/Final.
- Cross 2014** Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B, Gabriel S, Lassere M, Johns N, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1316-22.
- Crowson 2011** Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, Davis JM 3rd, Hunder GG, Thorneau TM, Gabriel SE. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Am J Manag Care.* 2012 Dec;18(13 Suppl):S295-302.
- Drapała 2011** Drapała A, Grabowska-Woźniak E, Gryglewicz J, Kamiński SS, Korkosz T, Paczek K, Wójcik A. Stan opieki reumatologicznej w Polsce. Streszczenie raportu projektu badawczego. Dostęp online pod adresem: <http://www.rynekzdrowia.pl/Pliki/108966.html>. Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
- EMA 2013** Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz (tofacitinib) Wynik ponownej oceny. EMA/460814/2013. Dostęp online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
- EMA 2017** Assessment report Xeljanz International non-proprietary name: Tofacytynib Procedure No. EMEA/H/C/004214/0000. 26 January 2017 EMA/CHMP/853224/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
- EMA 2017a** Sprawozdanie EPAR dotyczące produktu Olumiant, EMA/68718/2017, European Medicines Agency 2017. Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[Summary for the public/human/004085/WC500223726.pdf](#)

- EULAR 2016** Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
- FDA 2017** Baricitinib Approval Status.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drugs.com/history/baricitinib.html>
Data ostatniego dostępu: 05 września 2017.
- FDA 2017a** U.S. FDA declines to approve Eli Lilly and Incyte arthritis drug Olumiant.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.reuters.com/article/us-lilly-incyte-fda/u-s-fda-declines-to-approve-eli-lilly-and-incyte-arthritis-drug-olumiant-idUSKBN17G16Z>
Data ostatniego dostępu: 05 września 2017.
- FDA 2013** Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry. Rheumatoid Arthritis: Developing Drug Products for Treatment. 2013. Revision 1.
- FDA Approval 2012** Center for drug evaluation and research application number: 203214orig1s000 approval letter.
Dostęp online pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000Approv.pdf
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
- Felson 2011** American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404–413.
- Felson 2014** Felson DT, LaValley MP. The ACR20 and defining a threshold for response in rheumatic diseases: too much of a good thing. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:101.
- Filipowicz-Sosnowska 2016** Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2016.
- Firestein 2016** Firestein G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Literature review current through: May 2017. Last updated: Apr 14, 2016. Publikacja – UpToDate
Dostęp online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=rheumatoid%20arthritis&selectedTitle=6~150
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
- Gabriel 2016** Gabriel S, Crowson C. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. Literature review current through: May 2017. Last updated: Sep 16, 2016. Publikacja – UpToDate
Dostęp online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?source=see_link
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.

- Grygielska 2016** Grygielska J. Wpływ reumatoidalnego zapalenia stawów na kondycję ekonomiczną gospodarstw domowych w Polsce. *Reumatologia* 2013; 51, 5: 348-354
- GUS 2017** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stanu w dniu 31.12.2016 r.) Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2016-r,-6,21.html>
- Gusi 2010** Gusi N, Olivares PR, Rajendram R. The EQ-5D Health-Related Quality of Life Questionnaire. w: Preedy VR; Watson RR. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. 2010. 87-99.
- Gwinnutt 2017** Gwinnutt J, Deborah PM, Symmons D, MacGregor A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Verstappen S. The 20 year outcome and association between early treatment and mortality and disability in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr 20.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hochberg 1992** Hochberg M, Chang R, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The american college of rheumatology 1991. Revised criteria for the classification of Global functional status in Rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 35, No. 5 (May 1992).
- Hodge 2016** Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez J, Dowty ME, Menon S, Lamba M, Zwillich S. The mechanism of action of Tofacytynib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 318-328
- ICD 10** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Wydanie 2008. Wydane przez Światową Organizację Zdrowia w 2009 r.
- IQWiG 2013** IQWiG Reports – Commission No. A10-01 Biotechnologically produced drugs as second-line therapy for rheumatoid arthritis. Version 1.0 Biologics – Second-line therapy for rheumatoid arthritis 28 June 2013.
Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Biologics-Second-line-therapy-for-rheumatoid-arthritis_Executive-summary.pdf
Data ostatniego dostępu: 30 sierpnia 2017
- IQWiG 2017** IQWiG-Berichte – Nr. 525 Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A17-18_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 17 sierpnia 2017
- Itchev 2016** Itchev P, Śliwczyński A, Czeleko T, Sierocka A, Tłustochowicz M, Tłustochowicz W, Timler D, Brzozowska M, Szatko F, Marczak M. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis (RA) in rural and urban areas of Poland - 2008-2012. *Ann Agric Environ Med*. 2016 Jun 2;23(2):350-6.
- Jankowska 2010** Jankowska B, Uchmanowicz I, Polański J i wsp. Czynniki kliniczne i socjodemograficzne determinujące jakość życia w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). *Family Medicine & Primary Care Review* 2010, 12, 4: 1027-1034.
- Jasiewicz 2011** Jasiewicz A, Samochowiec J. Zaburzenia psychiczne w chorobach tkanki łącznej, *Psychiatria* tom 8, nr 2 / 2011, s. 40.
- Jura-Półtorak 2011** Jura-Półtorak A, Olczyk K. Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. Diagnostyka laboratoryjna *Journal of Laboratory Diagnostics* 2011. Volume 47.

Number 4. 431-438.

- Kobelt 2009** Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). 2009.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20RA%20Treatments%20October%202009.pdf>
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017.
- Koligat 2014** Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań, 2014.
- Kotarba-Kańczugowska 2014** Kotarba-Kańczugowska M, Kucharski K, Linder-Kopiecka I, Linek R, Zientek M. JA PACJENT!
Perspektywa Organizacji Pacjenckich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce RAPORT. Warszawa 2014
- Kukielczak 2012** Kukielczak A. Rozwój zainteresowania w naukach medycznych badaniami nad jakością życia. Przegl epidemiol 2012; 66: 539 - 545
- Kulczycka 2012** Kulczycka L, Sysa-Jędrzejowska A, Robak E. Jakość życia chorych na układowy toczeń rumieniowaty ze szczególnym uwzględnieniem metodyki badań. Postepy Hig Med Dosw. (online), 2007; 61: 472-477.
- Kwiatkowska 2014** Kwiatkowska B, Raciborski F, Maślińska M, Kłak A, Gryglewicz J, Samel-Kowalik P. Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych –ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian. Warszawa, wrzesień 2014.
- Lin 2003** Lin E.H., Katon W., Korff M. i wsp. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290 (18): 2428–2434.
- Maini 2017** Maini R, Venables PJW. Patient education: Rheumatoid arthritis symptoms and diagnosis (Beyond the Basics). Literature review current through: May 2017. Last updated: mar 23, 2017. Publikacja - UpToDate
Dostęp online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/rheumatoid-arthritis-symptoms-and-diagnosis-beyond-the-basics>
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017
- Maxwell 2010** Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2010 Nov;49(11):2140-6.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 28/08/2017** Obwieszczenie ministra zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87).
- NCPE 2017** Informacja odnaleziona pod adresem online: <http://www.ncpe.ie/drugs/tofacitinib->

- xeljanz/
Data ostatniego dostępu: 30 sierpnia 2017.
- NFZ 14/03/2017** 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. Załącznik IV.3.2. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>,
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP. Dostępne online pod adresem: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017 r
- NICE 2017** Informacja dotycząca procesu oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Xeljanz (GID-TAG438) odnaleziona pod adres on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag438>
Data ostatniego dostępu: 30 sierpnia 2017
- O'Shea 2013** O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr; 72(0 2): ii111–ii115.
- Owczarek 2014** Owczarek A, Michalik R, Kotyla P, Kucharz E. Skutki kliniczne, epidemiologiczne i ekonomiczne zmiany kryteriów klasyfikacyjnych wybranych chorób reumatycznych. *Reumatologia* 2014; 52, 2: 136–141.
- Paprocka-Borowicz 2012** Paprocka-Borowicz M. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Paprocka-Borowicz M, Zawadzki M. Fizjoterapia w chorobach układu ruchu. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2012.
- PBAC 2015** Tofacytynib 5 mg tablet Xeljanz; Pfizer Australia Pty Ltd. Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting.
Dostęp online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf>. Data ostatniego dostępu: 30 sierpnia 2017
- PL B.33.** Program lekowy „LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Załącznik B.33. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Prajs 2007** Prajs K. Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w odniesieniu do sprawności fizycznej i stanu psychicznego. *Annales academiae medicae estetinensis. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.* 2007, 53, 2, 72–82.
- Program 2016** Program profilaktyki Zdrowotnej. Nazwa programu: Ogólnopolski Program Profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów okres realizacji: 2016-2020.
- Program lekowy 2017** [REDACTED]
- PTAC 2013** Sprawozdanie z posiedzenia PTAC (24.05.2013) dotyczące stosowanie tofacytynibu. Dostęp online pod adresem: https://kyportal.magellanmedicaid.com/public/client/static/kentucky/documents/PTA_C_CommissionerDecisions-20130321a.pdf

Data ostatniego dostępu: 30 sierpnia 2013

- Puolakka 2005** Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, Järvinen P, Ahonen J, Forsberg S, Leirisalo-Repo M, FIN-RACo Trial Group. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):36-41.
- Riel 2000** van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov; 59(Suppl 1): i28–i31.
- RoActemra AWA 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (icd-10 M 05, M 06, M 08)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.12.2017. Warszawa, 02.06.2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/AWA/053_AWA_4351_12_2017_ROACTEMRA_2017.06.02.pdf, dostęp dnia 29.06.2017.
- RoActemra BIA 2017** Instytut Arcana. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumabu) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Kraków, marzec 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/AW/053_AW_4_OT_4351_12_2017_2017.05.30.pdf, dostęp dnia 29.06.2017.
- Samoliński 2015** Samoliński B, Raciborski F, Gołąb J. Konstruktywni. Zdrowie, aktywność i zdolność do pracy. Raport. Wydawnictwo naukowe SCHOLAR 2015.
- Scott 1987** Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet.* 1987;1(8542):1108.
- Sierakowski 2011** Sierakowski S. Reumatoidalne zapalenie stawów: ocena aktywności choroby i wyników leczenia. *Medycyna po Dyplomie.* Vol 20/nr 10/październik 2011.
- Smolen 2010** Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JWJW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6): 964-975.
- Sugiyama 2010** Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):70-81.
- Symmons 2010** Symmons D. Rheumatoid arthritis: assessing disease activity and outcome. *Clinical Medicine* 2010, Vol 10, No 3: 248–51.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Wisłowska 2010** Wisłowska M, Kanecki K, Tyszko P, Aleksandra Kapała A. Jakość życia zależna od zdrowia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Reumatologia* 2010; 48, 2: 104–111
- ZUS 2017** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w Portalu Statystycznym

Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017 r

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis komparatora – Humira (adalimumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 maja 2017 r. (*ChPL Humira 2017*).

Tabela 22. Opis interwencji – Humira.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4UB Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/03/256/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23 maja 2017 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α)
	Kod ATC	L04AB04
	Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM). <u>Rezultat działania farmakodynamicznego</u>

Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia. Po leczeniu produktem Humira obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF- α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Właściwości farmakokinetyczne:

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m² pc. (do maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV – współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat. U pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat. U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, po podawaniu dawki 24 mg/m² pc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24 tygodniu) wyniosły 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat. U pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki (ang. trough) osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacjentów < 40 kg (80/40 mg). U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły 9,5 ± 5,6 µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz 3,5 ± 2,2 µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg co tydzień). Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą), średnie ± SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV)). Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę adalimumabu w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczycy u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ wielkość ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg raz w tygodniu.

Eliminacja

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adali-

Zarejestrowane wskazania

mumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies - AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

- Reumatoidalne zapalenie stawów Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:
 1. leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
 2. leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych
- Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży
- Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) u młodzieży
- Osiowa spondyloartropatia
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Łuszczycyca
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Zapalenie błony naczyniowej oka

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira. Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*. Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznice. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira. We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia. Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu Humira ponownie rozwinęła się gruźlica. Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących produkt Humira obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów. U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób

demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Humira, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF. Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia \leq 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie produktem Humira po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów. Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla. W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów –

nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą. Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

	<p><u>Operacje chirurgiczne</u></p> <p>Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.</p> <p><u>Niedrożność jelita cienkiego</u></p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem Humira pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Patrz „Szczepienia” powyżej</p>
Warunki dostępności	<p>Obecnie adalimumab jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego (MZ 28/08/2017).</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji	<p>Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira jest wskazany.</p>
Czas stosowania wnioskowanej interwencji	<p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.</p>
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.</p>

3.2. Opis komparatora – *Cimzia* (certolizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30 maja 2017 r. (*ChPL Cimzia 2017*).

Tabela 19. Opis interwencji – Cimzia.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/09/544/001 EU/1/09/544/002 EU/1/09/544/003 EU/1/09/544/004
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	30 maja 2017 r
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α)	
Kod ATC	L04AB05	
Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNFα (IC₉₀ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNFα w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 <i>in vitro</i>), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNFβ). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNFα w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNFα i IL1β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego <i>in vitro</i> nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy <i>in vitro</i> w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.</p>	

Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia certolizumabu pegol w osoczu były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Właściwości farmakokinetyczne obserwowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów były zgodne z obserwacjami dokonanymi u osób zdrowych.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym maksymalne stężenia certolizumabu pegol w osoczu uzyskiwano pomiędzy 54 i 171 godziną od wstrzyknięcia. Biodostępność (F) certolizumabu pegol po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym wynosi około 80% (zakres od 76% do 88%).

Dystrybucja

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pozorną objętość dystrybucji (V/F) oszacowano na 8,01 l.

Biotransformacja i eliminacja

Pegylacja, czyli kowalentne przyłączenie polimerów polietylenoglikolowych (PEG) do cząsteczek białka opóźnia wydalanie powstałych cząstek z krążenia poprzez szereg mechanizmów, w tym zmniejszony klirens nerkowy, zmniejszoną proteolizę i zmniejszoną immunogenność. Certolizumab pegol jest fragmentem przeciwciała Fab' sprzężonym z PEG w celu wydłużenia okresu półtrwania końcowej fazy eliminacji Fab' do wartości porównywalnych z okresem półtrwania kompletnej cząsteczki przeciwciała. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji (t1/2) wynosił około 14 dni dla wszystkich badanych dawek. W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wartość klirensu po podaniu podskórnym oceniano na 21,0 ml/h, przy zmienności osobniczej 30,8% (CV) i zmienności między dawkami 22,0%. Obecność przeciwciał przeciwko certolizumabowi pegol powodowała około trzykrotny wzrost klirensu. W porównaniu z osobą o masie ciała 70 kg klirens u osób chorych z RZS o masie ciała 40 kg i 120 kg jest odpowiednio mniejszy o 29% i większy o 38%. Fragment Fab' składa się z cząsteczek białek i w procesie proteolizy ulega rozkładowi do peptydów i aminokwasów. Odłączona cząsteczka PEG jest szybko usuwana z osocza i w nieznanym stopniu wydzielana przez nerki.

Produkt Cimzia wskazany w monoterapii:

- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Osiowa spondyloartropatia:
 - Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
 - Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
- Łuszczykowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia wskazany w skojarzeniu z metotreksatem (MTX):

- W leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
- W leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh. Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego

Zarejestrowane wskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia. Ponieważ wydalanie certolizumabu pegol z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten

okres. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia. Należy starannie obserwować pacjentów, u których podczas leczenia produktem Cimzia wystąpi nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie, podawanie produktu Cimzia należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Cimzia u pacjentów z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami. Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie. W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultacje u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich poniżej opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia. W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy zastosować leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebiecia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku utajonej gruźlicy. Jeśli istnieje jakiegokolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy. Pomimo wcześniejszego lub trwającego profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym produktem Cimzia, wystąpiły przypadki aktywnej gruźlicy. W czasie stosowania produktu Cimzia gruźlica rozwinęła się ponownie u niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utraty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym certolizumab pegol. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ leczenia antagonistami TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany. Należy zachować ostrożność decydując o leczeniu antagonistami TNF pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo. W okresie postmarketingowym opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Raki skóry: u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry. Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży: u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia w wieku ≤ 18 lat), po wprowadzeniu produktów do obrotu zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach śmiertelnych. Około połowę zgłoszonych przypadków nowotworów stanowiły chłoniaki. Pozostałe zgłoszenia dotyczyły różnych innych nowotworów, w tym rzadkich nowotworów złośliwych zazwyczaj związanych z immunosupresją. Nie można wykluczyć wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych za pomocą antagonistów TNF. Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL). Ten rzadki chłoniak z komórek T ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj prowadzi do zgonu. Większość przypadków zgłaszanych w związku ze stosowaniem antagonistów TNF miało miejsce u nastolatków i młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prawie wszyscy z tych pacjentów jednocześnie z antagonistą TNF przyjmowali także leki immunosupresyjne, azatioprynę i (lub) 6-merkaptopurynę, w czasie rozpoznania lub wcześniej. U pacjentów leczonych produktem Cimzia nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego produktu z grupy antagonistów TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

Zastoinowa niewydolność serca

Produkt Cimzia jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca. W badaniu klinicznym dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Opisywano również przypadki zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt Cimzia. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie produktem Cimzia należy przerwać u pacjentów, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF wiązało się w rzadkich przypadkach z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) zmian radiologicznych w przebiegu chorób demielinizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem antagonistą TNF. U pacjentów leczonych produktem Cimzia donoszono o rzadkich przypadkach zaburzeń neurologicznych, w tym o napadach padaczkowych, zapaleniu nerwów lub neuropatii obwodowej.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Immunosupresja

Ponieważ czynnik martwicy nowotworów (TNF) jest mediatorem zapalenia i modulatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, antagoniści TNF, w tym również produkt Cimzia, mogą działać immunosupresyjnie i wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

Autoimmunizacja

Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. antinuclear antibodies - ANA) i w rzadkich przypadkach rozwój zespołu toczniopodobnego. Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń.

Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych. W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono podobną odpowiedź w wytwarzaniu przeciwciał między grupą otrzymującą produkt Cimzia a grupą otrzymującą placebo, gdy szczepionkę polisacharydową przeciwko pneumokokom i szczepionkę przeciwko grypie podawano jednocześnie z produktem Cimzia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i jednocześnie metotreksat wystąpiła słabsza odpowiedź humoralna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko produkt Cimzia. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji.

Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF - etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Cimzia jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14- dniowy okres półtrwania certolizumabu pegol. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Cimzia należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time - APTT)

	<p>Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia in vivo. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń</p>
<p>Warunki dostępności</p>	<p>Obecnie certolizumab jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego (MZ 28/08/2017).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany.</p>
<p>Czas stosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p><u>Dawka nasycająca</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w tłuszczycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p>

3.3. Opis komparatora – *Enbrel (etanercept)*

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 27 czerwiec 2017 r. (*ChPL Etanercept 2017*).

Tabela 20. Opis interwencji – Enbrel.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/99/126/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27 czerwiec 2017 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α)	
Kod ATC	L04AB01	
Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczyicy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetywnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.</p>	

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio $C_{\text{max}} 2,4 \text{ mg/l}$ vs $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} 1,2 \text{ mg/l}$ vs $1,4 \text{ mg/l}$, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu ($n=21$) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu ($n=16$). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml. Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu ($n=154$) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu ($n=148$) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanego krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

- Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej

- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Osiowa spondyloartropatia:
 - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
 - osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
- Łuszczycy zwykła (plackowata)
- Łuszczycy zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.). Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i

Zarejestrowane wskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybicę endemiczną). Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel. Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel. W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakiną

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane.

Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych. U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry): po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak). W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. Rak skóry: u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka. Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym

brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel. Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej

niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: w badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia. Dzieci i młodzież: szczepienia zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel. Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów: u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka.

Warunki dostępności

Obecnie etanercept jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego (MZ 28/08/2017).

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Czas stosowania wnioskowanej interwencji

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność.

3.4. Opis komparatora – *Simponi* (golimumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21 czerwiec 2017 r. (*ChPL Simponi 2017*).

Tabela 21. Opis interwencji – *Simponi*.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/09/546/001 EU/1/09/546/002 EU/1/09/546/003 EU/1/09/546/004
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	21 czerwiec 2017 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α)
	Kod ATC	L04AB06
Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p>	

Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF- α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna. W badaniach in vitro, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab. Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego relatywnie do grupy placebo i grupy leczonej produktem Simponi, powodującą znaczące zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteiny (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF- α , oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki golimumabu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (Tmax) wynosił od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (Cmax) \pm odchylenie standardowe wyniosło $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg, wchłanianie golimumabu było podobne w rejonie kończyny górnej, brzucha i uda, przy czym średnia całkowita biodostępność wyniosła 51%. Ponieważ golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu podskórnym, oczekuje się, że całkowita biodostępność golimumabu w dawce 50 mg lub 200 mg będzie podobna

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła 115 ± 19 ml/kg

Eliminacja

Klirens układowy golimumabu oceniono na $6,9 \pm 2,0$ ml/dzień/kg. Końcowy okres półtrwania oceniono na około 12 ± 3 dni u zdrowych ochotników i podobne wartości zanotowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

- Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:

1. Dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug), w tym MTX.
2. Dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. Wykazano, że produkt Simponi w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej

- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów)
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Spondyloartropatia osiowa:
 - Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
 - Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych)
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zarejestrowane wskazania

**Specjalne ostrzeżenia i
środki ostrożności doty-
czące stosowania**Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruczliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem Simponi. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem Simponi należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. Produktu Simponi nie należy stosować u pacjentów z istotnymi klinicznie, czynnymi zakażeniami. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu Simponi. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych produktem Simponi obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych produktem Simponi, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu Simponi i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Simponi przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych produktem Simponi wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt Simponi. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe, np. badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej, próba tuberkulinowa, badania krwi. Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Bezpieczeństwa pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie można rozpocząć leczenia produktem Simponi. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem Simponi. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. U pacjentów leczonych produktem Simponi obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych produktem Simponi należy uważnie kontrolować czy występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej i pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu gruźlicy. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu produktem Simponi.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając produkt Simponi, którzy są przewlekłymi

nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygeny powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem Simponi, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem Simponi oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Simponi i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznan. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF. Nowotwory złośliwe w populacji pediatrycznej: w okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. Chłoniaki i białaczki: w badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając produkt Simponi, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania produktu Simponi w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych produktem Simponi była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych produktem Simponi zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, hepatosplenic T-cell lymphoma) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6-MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z produktem Simponi. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak: w kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III, produktu Simponi, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej produkt Simponi i grupie kontrolnej. Dysplazja/rak jelita grubego: nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych produktem Simponi, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie produktu Simponi u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem Simponi niż u pacjentów grupy kontrolnej. Znaczenie tych danych nie jest znane. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (PO-CHP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów

leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Nowotwory skóry: u pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym produkt Simponi, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Zastoinowa niewydolność serca

Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano produktu Simponi u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Simponi u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie produktem Simponi u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia produktem Simponi, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego ewentualne zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

Immunosupresja

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF (włączając produkt Simponi) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem Simponi wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem Simponi.

Reakcje hematologiczne

Po wprowadzeniu do obrotu produktu pojawiły się doniesienia o pancytopenii, leukopenii, neutropenii, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF. W badaniach klinicznych przy stosowaniu produktu Simponi stwierdzano rzadko cytopenie, w tym pancytopenię. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bledość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi.

Równoczesne podawanie antagonistów TNF z anakiną

W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie produktu Simponi i anakinry jest niezalecane.

Równoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie produktu Simponi i abataceptu jest niezalecane.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Ilość informacji dotyczących podawania produktu Simponi równocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się produktem Simponi, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania produktu Simponi równocześnie z takimi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Pacjenci leczeni produktem Simponi mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana doęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Simponi.

Reakcje alergiczne

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu Simponi. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Simponi i rozpocząć właściwe leczenie. Nadwrażliwość na lateks: osłonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): w badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztyniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt Simponi w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi. Niewydolność nerek lub wątroby: nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby produkt Simponi należy stosować ostrożnie. Dzieci i młodzież: szczepienia, jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi, dzieci i młodzież,

<p>Warunki dostępności</p> <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji</p> <p>Czas stosowania wnioskowanej interwencji</p> <p>Dawkowanie</p>	<p>miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych. Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych: produkt Simponi zawiera sorbitol (E420). Produktu Simponi nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy.</p> <p><u>Możliwość błędnego podania leku</u></p> <p>Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego Simponi przeznaczonego do podawania w iniekcjach podskórnych – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy. Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.</p> <p>Obecnie golimumab jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego (MZ 28/08/2017).</p> <p>Leczenie produktem Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Produkt Simponi należy podawać równocześnie z metotreksatem.</p>
--	--

3.5. Opis komparatora – *Inflectra* (infliksymab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 13 lipiec 2017 r. (*ChPL Inflectra 2017*).

Tabela 22. Opis interwencji – *Inflectra*.

<p>Zagadnienia rejestracyjne</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:</p>	<p>Hospira UK Limited</p> <p>Horizon</p> <p>Honey Lane</p> <p>Hurley</p> <p>Maidenhead</p> <p>SL6 6RJ</p> <p>Wielka Brytania</p>
----------------------------------	---	--

<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:</p>	<p>EU/1/13/854/001 EU/1/13/854/002 EU/1/13/854/003 EU/1/13/854/004 EU/1/13/854/005</p>
<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.2013</p>
<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>13 lipiec 2017 r.</p>
<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα)</p>
<p>Kod ATC</p>	<p>L04AB02</p>
<p>Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p><u>Mechanizm działania</u> Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFβ).</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u> Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNFα w różnorodnych testach biologicznych in vitro. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNFα. Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. In vivo, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNFα, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNFα. Zwiększone stężenie TNFα oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP – C-reactive protein) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej in vitro nie wykazywano znacznego spadku ilościowego limfocytów krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie infliksymabem zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.</p>

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF α . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC- peripheral blood mononuclear cells) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezminiejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF i interferonu γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia śluzówki u pacjentów leczonych infliksymabem.

Właściwości farmakokinetyczne

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmięnionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby. Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C_{max} wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS. Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tygodniu w chorobie Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
Produkt leczniczy Inflectra w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:
 1. dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs- disease-modifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem.
 2. dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.
- Choroba Crohna u dorosłych
- Choroba Crohna u dzieci i młodzieży
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Łuszczycowe zapalenie stawów
- Łuszczycyca

Zarejestrowane wskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość**

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Inflectra. W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Inflectra. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Inflectra. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Inflectra należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Inflectra. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynniki martwicy nowotworu alfa (TNF α - ang. tumour necrosis factor alpha) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF α jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem. Należy zauważyć, że zahamowanie TNF α może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Inflectra, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Inflectra i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inflectra, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zasto-

sować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpocząć leczenia produktem leczniczym Inflectra. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Inflectra. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inflectra musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inflectra. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inflectra należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. U pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Inflectra. Inwazyjne zakażenia grzybicze: u pacjentów leczonych produktem leczniczym Inflectra należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich, jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Inflectra przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem. Choroba Crohna z przetokami: u pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Inflectra do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inflectra należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Inflectra, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Inflectra oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Inflectra i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu na rynek obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AIAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Inflectra i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF α - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu

etanercepu w skojarzeniu z anakiną można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF α . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Inflectra z anakiną.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Inflectra w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Ilość informacji dotyczących podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/ czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Inflectra. U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami Bacillus Calmette-Guérin (ang. BCG, Bacillus Calmette-Guérin) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie co najmniej sześciomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab. Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Inflectra.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Inflectra wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Inflectra.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu GuillainBarré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inflectra. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Inflectra.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych inflik-

symabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenio T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Inflectra. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych infliksymabem, w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych produktem leczniczym Inflectra, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo, czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego. Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Niewydolność serca

Produkt leczniczy Inflectra należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Inflectra.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladeść). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi

zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Inflectra.

Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Inflectra muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki. W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

Populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów poniżej 65. roku życia. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia. Dzieci i młodzież: zakażenia, w badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych. Szczepienia: zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Inflectra otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne: w okresie prejestrycyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Inflectra.

Warunki dostępności

Obecnie infliksymab jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego (MZ 28/08/2017).

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Inflectra powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy.

Czas stosowania wnioskowanej interwencji

Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów, należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.

Dawkowanie

3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Leczenie produktem leczniczym Inflectra wymaga równoczesnego podawania metotreksatu.

3.6. Opis komparatora – RoActrema (tocilizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 lipiec 2017 r. (*ChPL RoActrema 2017*).

Tabela 23. Opis interwencji – RoActrema.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/08/492/001 EU/1/08/492/002 EU/1/08/492/003 EU/1/08/492/004 EU/1/08/492/005 EU/1/08/492/006
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 lipca 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 lipiec 2017 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Kod ATC	L04AC07	

**Wybrane właściwości
farmakodynamiczne
i farmakokinetyczne**Mechanizm działania

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mIL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych nad stosowaniem tocilizumabu obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB) i stężenia surowiczego amyloidu A (SAA). Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie tocilizumabu wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, przy czym zmniejszenie wartości tego parametru nie przekraczało granic normy. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, co jest spowodowane osłabieniem przez tocilizumab działania IL-6, stymulującej wytwarzanie hepcydyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia dostępności żelaza. U chorych leczonych tocilizumabem stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym samym poziomie do końca trwania leczenia. U zdrowych ochotników, którym podano tocilizumab w dawce od 2 do 28 mg/kg dożylnie i 81 do 162 mg podskórnym, 2 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki. U chorych na RZS zaobserwowano podobny (jak u zdrowych badanych) spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu tocilizumabu.

Właściwości farmakokinetyczne:

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali tocilizumab w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. w postaci trwającego godzinę wlewu dożylnego podawanego co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni lub w dawce 162 mg podawanej podskórnym raz na tydzień lub co drugi tydzień przez 24 tygodnie. Następujące parametry (przewidywane średnie \pm odchylenie standardowe) zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. tocilizumabu podawanego co 4 tygodnie: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC) = 38000 ± 13000 h $\mu\text{g/ml}$, stężenie minimalne C_{min} = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ i stężenie maksymalne (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i C_{max} były niskie i wynosiły odpowiednio 1,32 oraz 1,09. Zgodnie z przewidywaniami opartymi na nieliniowym klirensie niższych stężeń, współczynnik akumulacji był wyższy dla C_{min} (2,49). Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla C_{max}, oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i C_{min}. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} tocilizumabu zwiększały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przy masie ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie (\pm SD) powierzchni pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), C_{min} i C_{max} dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio: 50000 ± 16800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ i $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$; były one większe od średnich wartości dla całej populacji pacjentów (tzn. każdej masy ciała) wymienionych powyżej. Krzywa odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki tocilizumabu spłaszcza się przy większej ekspozycji. Skutkuje to mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz z zwiększaniem się stężenia tocilizumabu. U pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce > 800 mg nie wykazano istotnej klinicznie poprawy skuteczności leczenia. Dlatego nie zaleca się podawania tocilizumabu w dawce przekraczającej 800 mg na infuzję.

Dystrybucja

U chorych na RZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 3,72, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,35, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,07.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy oceniano jako jeden z parametrów analizy farmakokinetyki populacyjnej, a jego wartość wyniosła 9,5 ml/h. W przypadku niskich stężeń tocilizumabu główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą, gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (co ma miejsce przy wyższych stężeniach tocilizumabu), klirens staje się liniowy. Okres półtrwania (t_{1/2}) tocilizumabu jest zależny od stężenia. W stanie rów-

nowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny t1/2 ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 18 do 6 dni.

Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Wykazano, że produkt RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem. Produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX. Produkt RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń. Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności, w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych na RZS, uMIZS lub wMIZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C – reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz dolegliwości i objawy zakażenia. Pacjentów (włączając młodsze dzieci z uMIZS i wMIZS, które mają niższą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS i wMIZS, należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie, niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych stosowanych w RZS, uMIZS i wMIZS, przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra pacjenci powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwprątkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów z zaburzoną odpornością. Należy pouczyć pacjentów, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).

Zarejestrowane wskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z toclizumabem nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbędnie często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu RoActemra u chorych na RZS. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłanie zapalenia uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości pozostające w związku z wlewem produktu RoActemra. Stopień nasilenia takich reakcji może być duży i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu steroidy i leki przeciwhistaminowe. Podczas podawania produktu RoActemra, odpowiednie leczenie powinno być dostępne do natychmiastowego użycia na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ciężkiej reakcji związanej z wlewem, podawanie produktu RoActemra należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.

Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzona czynność wątroby

W trakcie leczenia produktem RoActemra, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby.

Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat). Należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność wątroby, w tym ocenę stężenia bilirubiny, jeżeli istnieją wskazania kliniczne. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą > 5 x GGN. U chorych na RZS aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w oparciu o aktywność transaminaz. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT >3–5 x GGN potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem RoActemra. U chorych na uMIZS i wMIZS aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować na etapie drugiego wlewu, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego toclizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem RoActemra z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej 2 x 10⁹/l. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (np. liczba płytek poniżej 100 x 10³/μl). Nie zaleca się kontynuowania leczenia produktem RoActemra u pacjentów z ANC <0,5 x 10⁹/l lub liczbą płytek krwi <50 x 10³/μl. Ciężka neutrope-

nia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu leczniczego RoActemra dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń. U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi. U chorych na uMIZS i wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować na etapie drugiego wlewu, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej

Parametry gospodarki lipidowej

U pacjentów leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz triglicerydów. U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów. U chorych na uMIZS, wMIZS i RZS parametry gospodarki lipidowej powinny być sprawdzone od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze prowadzący pacjentów leczonych produktem RoActemra powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Złośliwe procesy nowotworowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinięcia się złośliwego procesu nowotworowego.

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych atenuowanych podczas leczenia produktem RoActemra. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem RoActemra i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra u wszystkich pacjentów, a w szczególności u chorych na uMIZS i wMIZS, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu immunizacji zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu RoActemra w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS, uMIZS lub wMIZS. Nie zaleca się podawania produktu RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 1,17 mmola (lub 26,55 mg) sodu w maksymalnej dawce wynoszącej 1200 mg. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania produktu pacjentom na diecie ograniczającej spożywanie sodu. Dawki poniżej 1025 mg produktu RoActemra zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), czyli uznaje się je za „wolne od sodu”.

Warunki dostępności Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji Czas stosowania wnioskowanej interwencji Dawkowanie	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinna zostać jasno zapisana (lub określona) w dokumentacji pacjenta.</p>
	<p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Pacjenci z uMIZS: zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tocilizumabu u pacjentów w czasie epizodu czynnego zespołu aktywacji makrofagów</p>
	<p>Obecnie tocilizumab jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego (MZ 28/08/2017).</p>
	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym lub wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.</p>
	<p>Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.</p> <p>Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję. W badaniach klinicznych nie oceniano dawek powyżej 1,2 g.</p>

3.7. Opis komparatora – *MabThera* (rytuksymab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 lipiec 2017 r. (*ChPL MabThera 2017*).

Tabela 24. Opis interwencji – *MabThera*.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/98/067/001

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego

6 lipiec 2017

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne

Kod ATC

L01X C02

Mechanizm działania:

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach 76 pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznane za prawidłowe rozpoczął się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do <10 komórek/ μ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m² i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B >10 komórek/ μ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne:

Po dwóch podaniach produktu MabThera w postaci infuzji dożylniej w dawce 1000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy okres półtrwania wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił 0,23 l/dobę (zakres: 0,091–0,67 l/dobę), a średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,6 l (zakres: 1,7–7,51 l). Podobne wartości średnie klirensu układowego i okresu półtrwania, odpowiednio 0,26 l/dobę i 20,4 dni, uzyskano w analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji, przeprowadzonej z użyciem tych samych danych. W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji stwierdzono również, że najistotniejszymi współzmiennymi wyjaśniającymi zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych są powierzchnia ciała i płeć. Po korekcie niwelującej różnicę powierzchni ciała u pacjentów płci męskiej stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie uznano jednak, aby różnice właściwości farmakokinetycznych związane z płcią były istotne klinicznie, w związku z czym nie są konieczne zależności od płci korekty dawkowania. Nie są dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek. Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane w czterech badaniach, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w 1. i 15. dniu. We wszystkich tych badaniach parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek badanych. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 157 do 171 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 298 do 341 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło od 183 do 198 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i wynosiło od 355 do 404 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Średni okres półtrwania wynosił od 15-16 dni dla grupy z dawką 2 x 500 mg i 17- 46 21 dni dla grupy z dawką 2 x 1000 mg. Średnie C_{max} było o 16 do 19 % wyższe po drugim wlewie w porównaniu do pierwszego wlewu dla obu dawek. Parametry farmakokinetyczne rytuksymabu były oceniane, po dożylnym podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w 1. i 15. dniu w leczeniu drugim cyklem. Średnie C_{max} rytuksymabu w surowicy krwi po pierwszym wlewie dożylnym wynosiło od 170 do 175 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 317 do 370 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Po drugim wlewie średnie C_{max} wynosiło 207 µg/ml dla dawki 2 x 500 mg i od 377 do 386 µg/ml dla dawki 2 x 1000 mg. Średni okres półtrwania po drugim wlewie drugiego cyklu wynosił od 19 dni dla dawki 2 x 500 mg i 21-22 dni dla dawki 2 x 1000 mg. Parametry farmakokinetyczne dla rytuksymabu były porównywalne w czasie dwóch cykli. Parametry farmakokinetyczne (PF) w populacji osób, które nie odpowiedziały wystarczająco na zastosowanie leków z grupy antagonistów TNF, u których stosowano taki sam schemat dawkowania (2 x 1000 mg, dożylnie, w odstępach 2 tygodni), były podobne, przy czym średnie maksymalne stężenie w surowicy wyniosło 369 mg/ml, a średni końcowy okres półtrwania wyniósł 19,2 dnia.

Zarejestrowane wskazania

- Reumatoidalne zapalenie stawów,
Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.
- Chłoniaki nieziarnicze (NHL),
- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL),
- Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu MabThera może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjenci muszą być regularnie monitorowani w kierunku nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną, jeśli zaistnieją wskazania kliniczne. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórzną ocenę neurologiczną. Lekarz powinien być szczególnie czujny w sto-

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

sunku do objawów wskazujących na PML, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjenci powinni być poinformowani swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem MabThera. W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji poinfuzyjnych/w miejscu wkłucia, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości. Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu. W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy. Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz ostra niewydolność oddechowa i zgon. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin. Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, w tym pacjenci z PBL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylnej. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $>25 \times 10^9/l$. Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin. Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość. W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie infuzji produktu MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed infuzją produktu MabThera. Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera w postaci infuzji dożylnej (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów). Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami w razie konieczności, tlenu, dożylnej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej. W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z podawaniem leku zaobserwowano u 50% pacjentów leczonych produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Do reakcji występujących w okresie 24 godzin od podania iniekcji podskórnej należały głównie rumień, świąd, wysypka i reakcje w miejscu wkłucia, takie jak ból, obrzęk i zaczerwienienie. Objawy te były na

ogół tymczasowe, o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (1. lub 2. stopnia). U pacjentów przyjmujących produkt MabThera podskórnie w badaniach klinicznych bardzo często występowały miejscowe reakcje skórne. Do zaobserwowanych objawów należał ból, obrzęk, stwardnienie, krwawienie, rumień, świąd i wysypka. Niektóre miejscowe reakcje skórne występowały po upływie 24 godzin od podskórnego podania produktu MabThera. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała bez specyficznego leczenia. Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie. Największe ryzyko wystąpienia reakcji związanej z podaniem leku obserwuje się na ogół w pierwszym cyklu leczenia. Rozpoczęcie leczenia od podania produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie umożliwi skuteczniejsze złagodzenie niepożądanych reakcji poprzez spowolnienie lub przerwanie podawania infuzji. Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu MabThera w infuzji dożylniej, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt MabThera w postaci infuzji dożylniej, aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej. Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia. Podobnie jak w przypadku postaci podawanej dożylnie, produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Przed podaniem każdej dawki produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych należy wykonać premedykację środkiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym i lekiem przeciwhistaminowym. Należy także rozważyć premedykację glikokortykosteroidami. Pacjenci powinni znajdować się pod obserwacją przez minimum 15 minut od podania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. W przypadku pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości okres ten powinien być dłuższy. Należy pouczyć pacjentów o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na silną reakcję nadwrażliwości lub zespół uwalniania cytokin w dowolnym momencie podczas podawania produktu.

Zaburzenia sercowe

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoksyczną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że produkt MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt MabThera w postaci infuzji dożylniej stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano wywoływania objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego. Podczas terapii produktem MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilii i płytek krwi.

Zakażenia

Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne). Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów ze schorzeniami zasadniczymi, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji. Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania z udziałem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV [HBsAg i (lub) HBcAb], przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez spe-

cialistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z PBL. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z nieziarniczym chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16 % w porównaniu do 81 %) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (4 % w porównaniu do 69 % biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, spodziewane jest otrzymanie podobnych rezultatów również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań. Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu preparatem MabThera.

Reakcje skórne

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.

Warunki dostępności

Obecnie rytuksymab jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego (MZ 28/08/2017).

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Czas stosowania wnioskowanej interwencji

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16-24 tygodni pierwszego cyklu leczenia. Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.

Dawkowanie

Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdej infuzji. Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg. Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby.

3.8. Status refundacyjny komparatorów Xeljanz refundowanych w warunkach polskich

Poniższa tabela zawiera wykaz komparatorów produktu leczniczego Xeljanz refundowanych w warunkach polskich. Przedstawiono preparaty finansowane zgodnie z zakresem wskazań objętych Programem Lekowym (załącznik B.33) w aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 28/08/2017).

Tabela 23. Refundowane komparatory Xeljanz dostępne w Polsce (MZ 28/08/2017).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy							
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg 2 fiol.+ 2 strz.	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0,00
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0,00
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml 2 amp.-strz.	1104.0, Certolizumab pegol	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0,00
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-wstrz.po 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0,00
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg; 4 wstrz.po 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0,00
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml; 4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,20	839,16	629,37	bezpłatny	0,00
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml; 4 fiol. + 4 amp.-strz.+	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998,00	2097,90	1573,43	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików						
<i>Etanerceptum</i>	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0,00
<i>Etanerceptum</i>	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-wstrz.po 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0,00
<i>Golimumabum</i>	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg; 1 wstrzykiwacz	1050.4, blokery TNF - golimumab	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0,00
<i>Infliximabum</i>	Inflixtra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0,00
<i>Infliximabum</i>	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g; 1 fiol.po 20 ml	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1941,13	2038,19	1508,22	bezpłatny	0,00
<i>Infliximabum</i>	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0,00
<i>Rituximabum</i>	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	bezpłatny	0,00
<i>Rituximabum</i>	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 m; 1 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatny	0,00
<i>Tocilizumabum</i>	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	1106.0, Tocilizumab	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny	0,00
<i>Tocilizumabum</i>	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 10ml	1106.0, Tocilizumab	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny	0,00
<i>Tocilizumabum</i>	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 4 ml	1106.0, Tocilizumab	561,60	589,68	589,68	bezpłatny	0,00

3.9. Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 24. Aktualnie obowiązujący program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów -Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) (MZ 28/08/2017).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EU-</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2) 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.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	<p>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <p>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>3) obecność antygenu HBs;</p> <p>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>7) EKG z opisem.</p> <p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (\pm 14 dni) przed kwalifikacją:</p> <p>1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p>

- LAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):
- z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:
 - wartość DAS28 – większa niż 5,1 albo
 - wartość DAS – większa niż 3,7 albo
 - wartość SDAI – większa niż 26 lub
 - z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI, tj.:
 - z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych) lub
 - z RZS z wtórną amyloidozą lub
 - z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.
- 3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
- a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:
- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub

- 2) płytki krwi (PLT);
- 3) odczyn Biernackiego (OB);
- 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- 5) stężenie kreatyniny w surowicy;
- 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 7) aminotransferaza alaninowa (AIAT);
- 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);
- 9) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;
- 10) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.

3. Monitorowanie leczenia:

- 1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
 - a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;
 - b) płytki krwi (PLT);
 - c) odczyn Biernackiego (OB);
 - d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
 - e) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - f) AspAT i AIAT;
 - g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem

- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.

b) rytuksymabem, u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez ko-

oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.

Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).

2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:

- a) morfologię krwi;
- b) odczyn Biernackiego (OB);
- c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- d) stężenie kreatyniny w surowicy;
- e) AspAT i AlAT;
- f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.

Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.

4. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotli-

nieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) **jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:**

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);

b) **rytuksymabem, u których:**

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki

wością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

- rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.
- 5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
- a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:
- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).
- 6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.
- 7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
- 8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Ze-

społu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.

- 9) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.
- 10) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

3. Czas leczenia w programie:

- Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.

- W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.
 - Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.
4. Kryteria wyłączenia z programu:
- nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem $DAS28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$, albo $SDAI \leq 26$;
 - nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest $DAS28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$, albo $SDAI \leq 11$. Miernikiem remisji jest wartość $DAS28 \leq 2,6$ albo $DAS \leq 1,6$, albo $SDAI \leq 3,3$;
 - utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;

- utrzymanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;
- wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;
- jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;
- lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.

5. Kryteria ponownego włączenia do programu:
- Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
 - Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:
 - DAS28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo
 - DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo
 - SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.
 - Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.
 - Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW

1. Kryteria kwalifikacji:

- 1) **Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.**
- 2) **Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:**
 - a) **wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem)**

1. Dawkowanie:

1. Adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.
2. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem 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, etanerceptu oraz tocilizumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.

1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:

- 1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;
 - 2) obecność antygenu HBs;
 - 3) przeciwciała anti-HCV;
 - 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);
 - 5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);
 - 6) EKG z opisem.
2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli ostatnie oznaczenie wykonano wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed podaniem pierwszej dawki substancji czynnej leku biologicznego:
- 1) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;
 - 2) płytki krwi (PLT);
 - 3) odczyn Biernackiego (OB);
 - 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
 - 5) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
 - 7) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
 - 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);
 - 9) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.

3. Monitorowanie leczenia:

- przez minimum 3 miesiące każdym albo
- b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo
 - c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.
 - 3) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia, z rozpoznaniem:
 - a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywno-
- 1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 90 dni (\pm 14 dni):
 - a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;
 - b) odczyn Biernackiego (OB);
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - e) AspAT i AlAT;
 - f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabemoraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.
Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).
 4. Monitorowanie programu:
 - 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na za-

- ści choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo
- b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.
- 4) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:
- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).
- 5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w ramach hospi-
- kończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

talizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

- 6) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.
- 7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
- 8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.
- 9) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.
- 10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalec-

two lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

- 11) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

3. Czas leczenia w programie:

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.
- 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat

monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.

- 4) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.
4. Kryteria wyłączenia z programu:
- 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (± 14 dni) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:
 - a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,
 - b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi;
 - 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (± 14 dni);
 - 3) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 28 dni) leczenia, a więc nieuzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:

- a) liczba stawów z czynnym zapaleniem;
 - b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;
 - c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;
 - d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;
 - e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);
 - f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).
- 4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni);
 - 5) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatric 50;
 - 6) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (\pm 28 dni) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy;
 - 7) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;

- 8) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, należy do lekarza prowadzącego;
 - 9) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.
5. Kryteria ponownego włączenia do programu:
- 1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany

-
- do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.
 - 3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.
-

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.11. Wkład autorów w opracowanie raportu

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.12. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja reumatoidalnego zapalenia stawów zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10).	15
Tabela 2. Kryteria rozpoznania RZS wg ACR (Arnett 1988).	18
Tabela 3. Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR 2010 (Filipowicz-Sosnowska 2016).	19
Tabela 4. Charakterystyka stadiów zaawansowania reumatoidalnego zapalenia stawów wg. Steinbrockera (opracowanie własne na podstawie Filipowicz-Sosnowska 2016, Jura-Półtorak 2011). 21	
Tabela 5. Skale oceny aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów (Filipowicz-Sosnowska 2016, ACR 2015, EULAR 2016).	22
Tabela 6. Liczba pacjentów z postawioną diagnozą RZS sprawozdawanych w ramach NFZ w latach 2008-2016.	31
Tabela 7. Struktura kosztów związanych z chorobowością na reumatoidalne zapalenie stawów w 2008 roku (Kobelt 2009).	31
Tabela 8. Koszty ponoszone przez NFZ na świadczenia reumatologiczne pacjentów chorych na RZS (ICD 10: M05, M06) z wyłączeniem procedur szpitalnych (Kotarba-Kańczugowska 2014).	33
Tabela 9. Kategorie Jednorodnych Grup Pacjentów związane z RZS (NFZ 2017).	33
Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczne w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (kod M05, M06) w latach 2015-2016 (opracowanie własne na podstawie NFZ 2017).	34
Tabela 11. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej zgodnie z kodem ICD 10: M05, M06 osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).	35
Tabela 12. Orzeczenia ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane przez lekarzy orzeczników z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10 M05, M06) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).	36
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne wydane przez lekarzy orzeczników ZUS dla celów rentowych z tytułu reumatoidalnego zapalenia stawów (ICD-10 M05, M06) osób ubezpieczonych w ZUS (ZUS 2017).	37
Tabela 14. Koszty pośrednie wynikające z nieefektywnej obecności w pracy pacjentów chorych na RZS w zestawieniu z szacunkowymi kosztami absencji chorobowej (Bebrysz 2014).	38
Tabela 15. [REDACTED]	59
Tabela 16. [REDACTED]	59
Tabela 17. [REDACTED]	61

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji (tofacytynib), wybrane aspekty charakterystyki produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016).	64
Tabela 19. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla tofacytynibu (produkt leczniczy Xeljanz).....	71
Tabela 20. [REDACTED] [REDACTED].....	74
Tabela 21. Schemat PICOS.....	81
Tabela 22. Opis interwencji – Humira.	95
Tabela 23. Refundowane komparatory Xeljanz dostępne w Polsce (MZ 28/08/2017).	139
Tabela 24. Aktualnie obowiązujący program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) (MZ 28/08/2017).....	141
Tabela 25. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].....	159

3.13. Spis wykresów

Wykres 1. Algorytm postępowania w RZS (EULAR 2016).....	48
---	----