

Analiza Problemu Decyzyjnego

Tremfya[®] (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z oo.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 marca 2022 r.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Opis problemu zdrowotnego.....	21
2.1 Definicja.....	21
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	23
2.3 Rozpoznanie	24
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	28
2.5 Obraz kliniczny.....	28
2.6 Epidemiologia	30
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	38
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	43
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	45
2.10 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów	47
2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej.....	52
2.10.1.1 Wytyczne kliniczne zagraniczne	53
2.10.1.1.1 <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)</i>	53
2.10.1.1.2 <i>Italian Society for Rheumatology (SIR)</i>	54
2.10.1.1.3 <i>European League Against Rheumatism (EULAR)</i>	55
2.10.1.1.4 <i>American College of Rheumatology, Spondylitis Association of America i</i>	
<i>Spondyloarthritis Research and Treatment Network</i>	56
2.10.1.1.5 <i>American College of Rheumatology i National Psoriasis Foundation</i>	58
2.10.1.1.6 <i>Spanish Society of Rheumatology</i>	62
2.10.1.1.7 <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) i European League</i>	
<i>Against Rheumatism (EULAR)</i>	62
2.10.1.1.8 <i>British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in</i>	
<i>Rheumatology (BHPR)</i>	63
2.10.1.2 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	64

2.10.2	Finansowanie leczenia ŁZS	74
3	Wybór populacji docelowej.....	77
4	Liczebność populacji docelowej	79
5	Opis ocenianej interwencji – Tremfya (guselkumab)	82
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	84
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	89
6	Rekomendacji agencji HTA	90
6.1	Rekomendacje AOTMiT.....	90
6.2	Rekomendacje zagraniczne.....	90
7	Dobór komparatorów.....	96
8	Dobór punktów końcowych	101
9	Zakres analiz.....	106
9.1	Analiza kliniczna.....	106
9.2	Analiza ekonomiczna	110
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	111
10	Załączniki.....	113
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej	113
10.2	Źródła finansowania oraz konflikty interesów w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej 116	
10.3	Opis często stosowanych narzędzi do pomiaru punktów końcowych w badaniach nad leczeniem chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów	116
10.3.1	<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	116
10.3.2	<i>Investigator's Global Assessment (IGA)</i>	117
10.3.3	Kryteria odpowiedzi wg <i>American College of Rheumatology (ACR20/50/70)</i>	118
10.3.4	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria (PSARC)</i>	118
10.3.5	Ocena radiologiczna metodą Sharpa w modyfikacji ven der Heijde (vdh-S).....	119
10.3.6	<i>28-joint Disease Activity Score (DAS28)</i>	120
10.3.7	<i>Leeds Dactylitis Index (LDI)</i>	120
10.3.8	<i>Leeds Enthesitis Index (LEI)</i>	121
10.3.9	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)</i>	121
10.3.10	<i>Minimal Disease Activity (MDA)</i>	121
10.3.11	<i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)</i>	122

10.3.12	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)</i>	122
10.3.13	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)</i>	123
10.3.14	<i>Arithmetic Mean of the Desirability Function (AMDF) i Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Composite Score (wskaźnik GRACE)</i>	123
10.3.15	<i>Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)</i>	124
10.3.16	<i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)</i>	125
10.3.17	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)</i>	125
10.3.18	<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>	126
10.3.19	<i>36-Item Short Form Health Survey (SF-36)</i>	126
10.3.20	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue (FACIT – Fatigue)</i>	126
10.3.21	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems (PROMIS-29)</i>	127
10.3.22	<i>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i>	128
10.3.23	Zestaw kluczowych domen punktów końcowych zalecanych w raporcie grupy roboczej OMERACT (<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>).....	129
10.4	Analiza komparatorów we wcześniejszych analizach AOTMiT.....	131
10.5	Opis komparatorów	134
10.5.1	Hyrimoz (adalimumab).....	134
10.5.2	Cimzia (certolizumab pegol).....	147
10.5.3	Erelzi (etanercept)	158
10.5.4	Cosentyx (sekukinumab)	171
10.5.5	Simponi (golimumab).....	178
10.5.6	Taltz (iksekizumab).....	191
10.5.7	Zessly (infliksymab)	198
10.5.8	Xeljanz (tofacytynib)	212
10.5.9	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	229
10.6	Leki refundowane w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach programu lekowego.....	230
10.7	Aktualnie obowiązujący program lekowy	234
	4. Adekwatna odpowiedź na leczenie	239
	5. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	240
	8. Kryteria ponownego włączenia do programu	242
10.8	Wnioskowany program lekowy.....	244
		250

.....	251
.....	254
Wkład autorów w opracowanie raportu.....	255
Spis Tabel.....	256
Spis Wykresów.....	259
Piśmiennictwo.....	260

Wykaz skrótów

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AAS	<i>Spondylitis Association of America</i>
ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AMDF	<i>Arithmetic Mean of the Desirability Function</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APR	Apremilast
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASDAS	<i>Arthritis Disease Activity Score</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZA	Azatiopryna
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
bDMARDs	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>biological disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
BHPR	<i>British Health Professionals in Rheumatology</i>
BSA	<i>Psoriasis Body Surface Area</i>
BSR	<i>British Society for Rheumatology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CASPAR	<i>CIASsification criteria for Psoriatic Arthritis</i>
CERT	certolizumab pegol
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i>)
CSA	Cyklosporyna A
csDMARDs	Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
DAPSA	<i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis</i>
DAS	<i>Disease Activity Score</i>

DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DMARDs	Leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETA	Etanercept
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GOL	Golimumab
GRACE	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Composite Score</i>
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
GUS	Guselkumab
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IAI	Podanie do wnętrza zajętego stawu (z ang. <i>intra-articular injections</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IFX	Infliksymab
IGA	<i>Investigator Global Assessment</i>
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IXE	iksekizumab
LDI	<i>Leeds Dactylitis Index</i>
LEF	Leflunomid
LEI	<i>Leeds Enthesitis Index</i>
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
mCPDAI	<i>Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>
mCPDAI	<i>modified Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>
MDA	<i>Minimal Disease Activity</i>
mNAPSI	<i>Modified Nail Psoriasis Severity Index</i>
mPsARC	<i>modified Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)

MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OB	Odczyn Biernackiego
OSMs	Leki w postaci drobnocząsteczkowej przyjmowane doustnie (z ang. <i>oral small molecules</i>)
PASDAS	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RF	Czynnik reumatoidalny (RF, z ang. <i>rheumatoid factor</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk-Sharing Scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SEC	Sekukinumab
SF-36	<i>Short Form 36 Health Survey</i>
SIR	<i>Italian Society for Rheumatology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index</i>
SPARTAN	<i>Spondyloarthritis Research and Treatment Network</i>
SSZ	Sulfalazyna
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (z ang. <i>tumor necrosis factor</i>).
TOF	Tofacytynib
tsDMARDs	Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne

VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tremfya® (guselkumab), ludzkiego przeciwciała monoklonalnego selektywnie blokującego interleukinę 23, w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, zwane także w dermatologii łuszczycą stawową, ang. psoriatic arthritis) to przewlekła choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę zaliczana do grupy zapaleń stawów z zajęciem stawów kręgosłupa, określanych jako spondyloartropatie (SpA). Są to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

Wyróżnia się postać osiową SpA w której dominują objawy ze strony kręgosłupa, oraz postać obwodową, która manifestuje się głównie zapaleniem (najczęściej niesymetrycznym) stawów

kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców (*dactylitis*).

Etiologia ŁZS, tak jak samej łuszczycy nie została jednoznacznie poznana. Patogeneza łuszczycowego zapalenia stawów jest złożona i obejmuje czynniki genetyczne, środowiskowe oraz stan zapalny mediowany immunologicznie.

W etiopatogenezie łuszczycowego zapalenia stawów wyróżnia się także rolę nadmiernej aktywności układu odpornościowego, zarówno w zakresie odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej. Należy zaznaczyć, że zmiany histopatologiczne występujące w ŁZS są podobne do tych charakterystycznych dla reumatoidalnego zapalenia stawów, a kaskada cytokin prozapalnych nie różni się w przebiegu obu tych chorób. Postuluje się także rolę innych czynników środowiskowych, wpływających na rozwój ŁZS u genetycznie predysponowanych osób, w tym m. in. stresu, otyłości i palenia tytoniu.

Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji. Z czasem prowadzi do inwalidztwa. Jedynie mniej niż 20 % pacjentów doświadcza przedłużonej remisji. Rokowania są nieprzewidywalne i wahają się od łagodnej postaci choroby do postaci ciężkiej, która prowadzi do znacznych wyniszczeń w stawach.

Do klasycznych manifestacji łuszczycowego zapalenia stawów można zaklasyfikować obrzęk, tkliwość, sztywność oraz ból stawów i otaczających tkanek. W przebiegu ŁZS mogą występować wykwity łuszczycowe obejmujące różne obszary ciała, a u ok. 80% chorych z ŁZS występują łuszczycowe zmiany paznokci. U części chorych choroba może objawiać się niesymetrycznym zapaleniem stawów kręgosłupa i stawów

krzyżowo-biodrowych. W przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów proces zapalny może objąć palce (zwykle wszystkie stawy i pochwłki ścięgien palca), tzw. *dactylitis*. Dodatkowo objawem ŁZS może być zapalenie przyczepów ścięgniastych, często obejmujące ścięgno Achillesa. Innymi objawami pozastawowymi mogą być zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej, zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja oraz, rzadko, wady zastawki aortalnej.

W Stanach Zjednoczonych na łuszczycowe zapalenie stawów choruje w granicach 0,06%-2,5% ludności. W Europie rozpowszechnienie tej jednostki chorobowej szacuje się od 0,05% w Turcji i Czechach do 0,21% w Szwecji. Co do wyników dostępnych w Azji oraz Ameryce Południowej to cząstkowe dane epidemiologiczne wskazują na niższą chorobowość w porównaniu do Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych. W 2015 r. w Polsce współczynnik zachorowalności na ŁZS wynosił 3,2 osób na 100 000 mieszkańców, z czego 3,7 kobiet oraz 2,6 mężczyzn.

Łuszczycowe zapalenie stawów wpływa w znaczący sposób na jakość życia ze względu na swoją wieloaspektowość oraz szeroką manifestację kliniczną. Pacjenci z ŁZS mają problemy z uczestnictwem w życiu społecznym, co w konsekwencji powoduje izolację i brak możliwości przezwyciężenia choroby. Częściej niż osoby zdrowe muszą zmierzyć się z problemem bezrobocia oraz ograniczeniami w aktywności zawodowej. Dodatkowym obciążeniem jest problem współistnienia ŁZS z innymi jednostkami chorobowymi, jak choroby układu krążenia, osteoporoza czy depresja.

Niezaspokojone potrzeby medyczne

Łuszczycowe zapalenie stawów w przypadku ciężkiego przebiegu prowadzi po latach do niekształcenia stawów i postępującej niesprawności, a nadżerkowe zapalenie stawów powoduje trwałe uszkodzenie narządu ruchu. Prowadzi to do znacznego upośledzenia jakości życia, które poprzez częste współwystępowanie zmian stawowych i skórnych jest większe niż w innych chorobach reumatologicznych. Nadrzędnym celem jest osiągnięcie remisji choroby, alternatywnie osiągnięcie minimalnej lub niskiej aktywności choroby. Autorzy rekomendacji wskazują, że głównym celem leczenia jest maksymalna możliwa poprawa jakości życia chorych. Należy do niej dążyć poprzez kontrolę objawów ŁZS, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym stawów, normalizację codziennego funkcjonowania pacjenta i poprawę uczestnictwa w życiu społecznym.

ŁZS może obejmować szeroki wachlarz objawów, obejmujący zapalenia stawów obwodowych, zmiany skórne i zajęcie paznokci, zapalenia stawów osiowych (kręgosłupa i biodrowo-krzyżowych), zapalenie palców (*dactylitis*), zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*), oraz inne, jak zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja, a także zapalenie naczyń oka, aorty i wady zastawkowe. Prowadzi to do konieczności posiadania w spektrum terapeutycznym łuszczycowego zapalenia stawów różnych leków ukierunkowanych na różne cele molekularne by móc skutecznie kontrolować objawy u pacjentów o tak zróżnicowanym wachlarzu obecności i ciężkości poszczególnych objawów.

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne w swoim stanowisku z dnia 31 stycznia 2022 r. wskazało, że w ostatnich latach dostęp do skutecznych

terapii u pacjentów z chorobami reumatycznymi znacząco się poprawił, no co miało wpływ zarówno uwzględnienie nowych terapii w ramach programów lekowych, jak i zmiany niektórych kryteriów kwalifikacji. Zaznaczono jednak, że chorzy z zapalnymi chorobami reumatycznymi oczekują na kolejne pozytywne decyzje refundacyjne, które mogą dla nich stanowić jedyną skuteczną terapię umożliwiającą uzyskanie remisji choroby i poprawę jakości życia, w tym guselkumabu. Należy zwrócić uwagę, że nawet 40% chorych nie reaguje lub wykazuje jedynie częściową odpowiedź na leki ukierunkowane na czynnik martwicy nowotworów α lub interleukinę 17A (które stanowią znaczącą większość leków refundowanych obecnie w Polsce w ramach programu lekowego). Choć nie można zaprzeczyć skuteczności tych preparatów, nie wszystkie elementy wieloaspektowej choroby, jaką jest ŁZS, reagują tak samo dobrze na obecnie dostępne leczenie.

Odpowiedzią na powyższe potrzeby pacjentów może być pierwsze zarejestrowane w leczeniu ŁZS przeciwciąło celowane na interleukinę 23: guselkumab (produkt leczniczy Tremfya). Badania wykazały, że guselkumab zmniejsza nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym ŁZS. Zwraca uwagę również stosunkowo wysoki w porównaniu do innych biologicznych DMARDs odsetek odpowiedzi skórnych na terapię guselkumabem, co jest szczególnie istotne z uwagi na wysoki odsetek pacjentów z współistniejącą łuszczycą.

Poza korzyściami związanymi z poprawą w zakresie głównych klinicznych celów leczenia, należy zwrócić uwagę na szczególnie korzystny

schemat dawkowania guselkumabu w stosunku do innych leków. Ze względu na długo trwające efekty blokady funkcji IL-23, produkt leczniczy Tremfya może być podawany co 8 tygodni drogą podskórną, przy czym większość refundowanych w Polsce leków podaje się z większą częstotliwością (poza infliksymabem, który w leczeniu podtrzymującym podawany jest co 8 tygodni, lecz dożylnie). Dostępność guselkumabu może przez to pomóc ograniczyć znaczące obciążenie leczeniem ŁZS odczuwane przez pacjentów.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Guselkumab będzie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” z identycznymi zapisami jak inne, obecnie refundowane w tym programie leki. W programie tym populację stanowią pacjenci z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u tych chorych znajdują zastosowanie leki biologiczne z grup TNFi, IL23i, IL-17i, IL-12/23i lub syntetyczne – JAKi. W ramach obowiązującego programu lekowego refundowane są w polskich warunkach następujące leki: **anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), anty-IL-17 (iksekizumab, sekukinumab) oraz JAKi (tofacytynib)**. W związku z powyższym leki te uznano za właściwy komparator dla produktu leczniczego Tremfya. Wybór ten znajduje poparcie we wcześniejszych analizach AOTMiT, obejmujących inne refundowane w ramach programu lekowego leczenia ŁZS substancje, jak również w analizach zagranicznych agencji NICE, IQWiG, PBAC i HAS. Jako dodatkowy

komparator można wskazać **placebo** (jako zaślepienie ocenianej interwencji), celem szerszej oceny klinicznej i możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.

Ze względu na tożsame kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” definicję populacji docelowej oparto na zapisach wnioskowanego programu lekowego. Populacja docelowa obejmuje zatem pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- ustalone rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;
- aktywna i ciężka postać choroby:
 - w przypadku postaci obwodowej potwierdzenie aktywnej postaci wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC (uwzględnia obrzęknięte stawy lub zapalnie zmienione przyczepy ścięgnowe oraz tkliwe stawy lub zmienione przyczepy ścięgnowe oraz ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta i lekarza oraz ogólną ocenę stanu choroby przez lekarza) lub na podstawie wskaźnika

aktywności DAS/DAS28, natomiast u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy (definiowaną jako spełnienie wszystkich kryteriów: PASI większe niż 10 oraz DLQI większe niż 10 oraz BSA większe niż 10) dopuszcza się mniejszą liczbę zajętych stawów lub przyczepów ścięgniowych;

- w przypadku postaci osiowej łZS – pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, aktywną postacią choroby definiuje się na podstawie kryteriów BASDAI/ASDAS lub obecności bólów kręgosłupa lub ogólnej ocenie stanu choroby;
- niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS:
 - w przypadku postaci obwodowej łZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym metotreksatem). U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniowych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;
 - przypadku postaci osiowej łZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W przypadku produktu leczniczego Tremfya kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas jego przyjmowania i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu. Jako środek ostrożności zaleca się również unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży. Decyzja, czy przerwać lub powstrzymać się od rozpoczęcia leczenia produktem Tremfya u kobiet karmiących piersią powinna być podjęta biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem Tremfya dla matki.

Przeciwwskazania do zastosowania produktu leczniczego obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz istotną klinicznie, czynną postać zakażenia (np. czynną gruźlicę).

Uwzględniając kryteria zawarte w ChPL dla produktu Tremfya populację docelową należy ograniczyć do osób dorosłych.

Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie wiąże się z interleukiną IL-23 z wysoką swoistością i powinowactwem. Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T, które są źródłem cytokin efektorowych, będących mediatorami reakcji zapalnej. U pacjentów guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokin IL-23.

W ramach niniejszych analiz rozpatrywany będzie schemat podawania produktu leczniczego

Tremfya w zalecanym dawkowaniu 100 mg substancji podawanej podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna 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 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (Higgins 2021).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o opisany poniżej schemat PICOS.

- **Populacja (P, z ang. population):**
 - wiek \geq 18 lat

- rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów postawione na podstawie kryteriów CASPAR
- aktywna i ciężka postać choroby
- niezadowolającą odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
 - guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymujące co 8 tygodni (GUS 100 Q8W)
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - leki anty-TNF: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (IFX), certolizumab pegol (CERT), golimumab (GOL)
 - leki ant-IL-17: iksekizumab (IXE), sekukinumab (SEC)
 - JAKi: tofacytynib (TOF 5)
 - placebo (PBO)
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - ocena objawów łuszczycowego zapalenia stawów:
 - odpowiedź wg kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*) - co najmniej 20%, 50% i 70% poprawa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20, ACR50, ACR70);
 - zapalenie palców (*dactylitis*) oraz ustąpienie zapalenia palców;
 - zapalenie przyczepów ścięgniętych (*enthesitis*) – wskaźnik LEI (z ang. *Leeds Enthesitis Index*) lub SPARCC (z ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index*) oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych;
 - odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA);
 - wskaźnik klinicznej aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS (z ang. *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*) oraz odsetek z niską aktywnością choroby/remisją
 - wskaźnik aktywności choroby DAS28 (z ang. *Disease Activity Index Score 28*) oraz odsetek chorych z odpowiedzią i remisją w DAS28;
 - zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI (z ang. *Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index*);
 - odpowiedź wg kryteriów PsARC (z ang. *Psoriatic Arthritis Responder Criteria*);
 - odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (z ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), obejmująca ocenę objawów związanych z postacią osiową;
 - odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S);
 - Ocena objawów łuszczycy:
 - odpowiedź na leczenie w ogólnej ocenie badacza – IGA (z ang. *Investigator's Global Assessment*) - całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy;
 - odpowiedź wg kryteriów PASI (z ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) - co najmniej 70%, 90% i 10% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie;
 - Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności:
 - ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (z ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
 - ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (z ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
 - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (*36-Item Short-form Health Survey*), w tym składowa dotycząca zdrowia

fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*) i zdrowia psychicznego (MSC, z ang. *Mental Component Summary*) oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w tych podskalach;

- dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
- ocena produktywności i codziennej aktywności - *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*;
- ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D
- Ocena bezpieczeństwa.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - Guselkumab - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketinowe lub na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych;
 - Porównanie pośrednie: badania kliniczne III fazy z randomizacją i grupą kontrolną uwzględniającą referencję możliwą do uwzględnienia w porównaniu pośrednim (placebo lub inny z poszukiwany komparator).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych

Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tremfya w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tremfya w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). 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. W

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tremfya w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tremfya jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tremfya w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie

zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Tremfya. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Parametry te 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. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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, počawszy 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**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tremfya® (guselkumab), ludzkiego przeciwciała monoklonalnego selektywnie blokującego interleukinę 23, w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Definicja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, zwane także w dermatologii **łuszczycą stawową**, ang. *psoriatic arthritis*) to przewlekła choroba zapalna stawów występująca u chorych na łuszczycę (*Kucharz 2020, Zimmermann-Górska 2021*).

ŁZS zaliczamy do grupy zapaleń stawów z zajęciem stawów kręgosłupa, określanych jako spondyloartropatie (SpA). Są to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Charakterystyczny dla SpA jest brak czynnika reumatoidalnego (RF, z ang. *rheumatoid factor*) klasy IgM w surowicy krwi, często zaś wykrywa się antygen HLA-B27 (*Zimmermann-Górska 2021*).

Do spondyloartropatii zalicza się:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- łuszczycowe zapalenie stawów,
- reaktywne zapalenie stawów,
- spondyloartropatię młodzieńczą,
- zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit,
- zespół SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*),

- zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej,
- spondyloartropatie niezróżnicowane (*Zimmermann-Górska 2021*).

Wyróżnia się postać osiową SpA, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa, oraz postać obwodową, która manifestuje się głównie zapaleniem (najczęściej niesymetrycznym) stawów kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców (*dactylitis*). Zapalenie stawów kręgosłupa może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub, rzadziej, występować samodzielnie. Obecnie w przypadku objawowych SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”, gdy nie można wykazać zmian zapalnych w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazowaniu rentgenowskim (*Zimmermann-Górska 2021*).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 ŁZS oznacza się przy pomocy dwóch kodów: głównego L40.5, opisującego podłoże choroby, oraz opcjonalnego dodatkowego kodu (M07.0-M07.3, M09.0), określającego manifestację choroby (*ICD-10 2019*). W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące umiejscowienia ŁZS w klasyfikacji ICD-10.

Tabela 1. Łuszczycowe zapalenie stawów w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
Kod główny	
L40	Łuszczycyca (<i>psoriasis</i>)
L40.0	Łuszczycyca pospolita
L40.1	Łuszczycyca krostkowa uogólniona
L40.2	Zapalenie ciągłe krostkowe kończyn (<i>acrodermatitis continua</i>)
L40.3	Łuszczycyca krostkowa dłoni i podeszw
L40.4	Łuszczycyca grudkowa
<u>L40.5</u>	<u>Łuszczycyca stawowa</u>
L40.8	Inna łuszczycyca
L40.9	Nieokreślona łuszczycyca
Kody dodatkowe	
M07	Artropatie towarzyszące łuszczycy i chorobom jelit
<u>M07.0</u>	<u>Łuszczycowa artropatia z dominującymi zmianami w stawach międzypaliczkowych dalszych</u>
<u>M07.1</u>	<u>Okaleczające zapalenie stawów</u>
<u>M07.2</u>	<u>Łuszczycowa spondyloartropatia</u>

ICD-10	Rozpoznanie
M07.3	Inne łuszczycowe artropatie
M07.4	Artropatia towarzysząca chorobie Crohna
M07.5	Artropatia w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
M07.6	Inne artropatie towarzyszące chorobom jelit
M09	Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej
M09.0	Młodzieńcze zapalenie stawów w łuszczycy
M09.1	Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobie Crohna (odcinkowym zapaleniu jelita)
M09.2	Młodzieńcze zapalenie stawów w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
M09.8	Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej

W 2018 roku WHO opracowało aktualizację klasyfikacji ICD – ICD-11. W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań w odniesieniu do łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 2. Łuszczycowe zapalenie stawów w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2022).

ICD-11	Rozpoznanie
FA21	Łuszczycowe zapalenie stawów
FA21.0	Łuszczycowa spondyloartropatia
FA21.Y	Inne określone postacie łuszczycowego zapalenia stawów
FA21.Z	Łuszczycowe zapalenie stawów, nieokreślone

Ponadto klasyfikacja ICD-11 umożliwiła dodanie do głównego kodu ŁZS kodów dodatkowych, określających anatomiczne umiejscowienie choroby (poszczególne zajęte stawy) oraz kody oznaczające postać manifestacji choroby (zawarte w grupie kodów MG30.3 – przewlekły wtórny ból mięśniowo-szkieletowy) (ICD-11 2022).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Przyczyna ŁZS nie jest znana, podobne jak w przypadku samej łuszczycy (Kucharz 2020, Zimmermann-Górska 2021). Patogeneza łuszczycowego zapalenia stawów jest złożona i obejmuje czynniki genetyczne, środowiskowe oraz stan zapalny mediowany immunologicznie (Veale 2018).

Występowanie choroby jest częściowo uwarunkowane genetycznie, ryzyko wystąpienia ŁZS u dziecka dwojga chorych rodziców jest 50-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Ponadto w poszczególnych postaciach choroby często wykrywane są określone antygeny, co wiąże się z cięższym przebiegiem

choroby: HLA-B27 (częściej w postaci z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych), HLA-DR4 (częściej w postaci nadżerkowej), HLA-DR7 (częściej w postaci z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych) (Zimmermann-Górska 2021).

Łuszczycowe zapalenie stawów może być wywoływane przez czynniki zewnętrzne, spośród których najczęściej wymienia się:

- urazy (związek między ŁZS a urazem określa się mianem zjawiska Koebnera);
- zakażenia wirusowe i bakteryjne, zwłaszcza paciorkowcowe, ze skłonnością do zajmowania stawów poprzednio narażonych na uraz (Zimmermann-Górska 2021).

W etiopatogenezie łuszczycowego zapalenia stawów wyróżnia się także rolę nadmiernej aktywacji układu odpornościowego, zarówno w zakresie odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej. Należy zaznaczyć, że zmiany histopatologiczne występujące w ŁZS są podobne do tych charakterystycznych dla reumatoidalnego zapalenia stawów, a kaskada cytokin prozapalnych nie różni się w przebiegu obu tych chorób (Zimmermann-Górska 2021). Współczesny model rozwoju ŁZS zakłada kluczowy udział zarówno amplifikacji osi związanej z interleukinami IL-23 i IL-17, jak również ścieżki związanej z nadekspresją czynnika martwicy nowotworów (TNF, z ang. *tumor necrosis factor*). Przypuszcza się, że sygnały ostrzegawcze wydzielane przez komórki układu odpornościowego, prowadząc do amplifikacji osi IL-23/IL-17, wywołują określone objawy choroby, związane z rozwojem stanu zapalnego oraz zmianami w homeostazie układu kostnego (Barnas 2015).

Postuluje się także rolę innych czynników środowiskowych, wpływających na rozwój ŁZS u genetycznie predysponowanych osób, w tym m. in. stresu, otyłości i palenia tytoniu. Zainteresowanie wzbudza także rola mikrobioty jelitowej w interakcjach gen-środowisko, choć hipoteza ta wymaga dalszych badań. Pomimo dużego postępu technik biologii molekularnej, wciąż nie zwalidowano biomarkerów odpowiednich dla diagnostyki ŁZS, oceny predykcyjnej dostępnych terapii lub przewidywania remisji ŁZS (Veale 2018).

2.3 Rozpoznanie

Do rozpoznania ŁZS zaleca się stosowanie kryteriów CASPAR (z ang. *CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis*), których swoistość wynosi 99%, a czułość 91% (Kucharz 2020, Zimmermann-Górska 2021). Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria CASPAR rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów (za: Zimmermann-Górska 2021).

Lp.	Kryterium	Punktacja
Łuszczycowe zapalenie stawów można rozpoznać u pacjenta z chorobą zapalną stawów (zapaleniem stawów obwodowych, zapaleniem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych lub zapaleniem przyczepów ścięgnistych) i ≥ 3 pkt z poniższych:		
1.	Objawy łuszczycy (zmiany łuszczycowe skóry stwierdzone przez reumatologa lub dermatologa), łuszczycy w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym (u krewnego I lub II stopnia)	1
	Aktualnie obecne zmiany łuszczycowe	2
2.	Typowe zmiany łuszczycowe paznokci (oddzielanie się paznokcia, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie) stwierdzone w badaniu przedmiotowym	1
3.	Ujemny wynik oznaczenia czynnika reumatoidalnego jakimkolwiek testem (z wyjątkiem testu lateksowego), najlepiej ELISA lub metodą nefelometryczną	1
4.	Zapalenie palców (<i>dactylitis</i>), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kiełbaskowaty), obecnie lub w wywiadzie odnotowanym przez reumatologa	1
5.	Cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy	1

Postać osiową łuszczycowego zapalenia stawów rozpoznaje się w przypadku spełniania przez pacjenta 2 z 3 następujących kryteriów:

- zapalny ból pleców, tj. ból, którego charakterystyka obejmuje ≥ 4 z następujących cech:
 - występowanie przed 40 r.ż.;
 - podstępny początek;
 - zmniejszanie się po wysiłku fizycznym;
 - nieustępowanie podczas odpoczynku;
 - występowanie w nocy (a zmniejszanie się po wstaniu z łóżka);
- ograniczenie ruchomości kręgosłupa w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej;
- kryteria radiologiczne: np. w RTG jednostronne zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego ≥ 2 stopnia i syndesmofity w obrębie kręgosłupa lub w MRI zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych (obrzęk szpiku kostnego, nadżerki, zwężenie szpary stawowej) (Zimmermann-Górska 2021).

Po ustaleniu rozpoznania istotna jest także ocena ciężkości choroby, która determinuje sposób leczenia. W odniesieniu do zapalenia stawów obwodowych, zmian skórnych, zajęcia szkieletu osiowego zapalenia przyczepów ścięgnistych i zapalenia palców, pacjentów można przydzielić do kategorii lekkiej, umiarkowanej lub ciężkiej. Łączny wpływ współistniejących zmian/objawów można oceniać za pomocą

odpowiednich narzędzi: ogólnej oceny pacjenta, HAQ i instrumentów swoistych dla choroby (ASDAS, CPDAI, DAPSA, PASDAS, DLQI, PsAQoL, BASDAI). Narzędziem preferowanym do określenia celu leczenia postaci osiowej jest ASDAS, a obwodowej – DAPSA lub MDA (Zimmermann-Górska 2021). Instrumenty stosowane do oceny skuteczności leczenia i monitorowania przebiegu ŁZS szczegółowo przedstawiono w załączniku 10.1.

W diagnostyce ŁZS można także posługiwać się dodatkowymi badaniami pomocniczymi. Zalecane badania można podzielić na:

- badania laboratoryjne:
 - przyspieszony OB i podwyższone stężenie CRP w surowicy – świadczą o aktywności choroby oraz o niekorzystnym rokowaniu,
 - występowanie antygenu HLA-B27 (u 60-70% chorych ze zmianami w kręgosłupie i/lub stawach krzyżowo-biodrowych)
- badania obrazowe:
 - RTG – charakterystyczne zmiany obejmują:
 - jednostronne zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych,
 - asymetryczne syndesmofity, częściej parasyndesmofity,
 - zajęcie lędźwiowego i szyjnego odcinka kręgosłupa (może dochodzić do skostnienia więzadeł),
 - najczęściej zmiany w stawach międzypaliczkowych dalszych rąk i stóp – nadżerki kostne, osteoliza (osteoliza guzowatości paliczków dalszych daje obraz zaostzonego ołówka), ogniska przebudowy kości w pobliżu zajętych stawów,
 - asymetrię zajęcia stawów międzypaliczkowych rąk i stóp oraz dużych stawów, najczęściej kończyn dolnych,
 - nawarstwienie okostnowe wzdłuż trzonów kości śródreżca i śródstopia oraz palców,
 - nieobecność osteopenii okołostawowej w zajmowanych stawach,
 - skrócenie paliczków (palce teleskopowe),
 - ankylozę stawów międzypaliczkowych dalszych rąk i stóp (współistniejąca z osteolizą),
 - skostnienie pozapalne przyczepów ścięgniastych (najczęściej ścięgna Achillesa) – entezofity,

- MRI – może ujawnić wczesne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych (obrzęk szpiku kostnego i nadżerki), zapalenie przyczepów ścięgnistych oraz zapalenie stawów biodrowych,
- USG techniką dopлера mocy – pomocne w rozpoznaniu zapalenia stawów obwodowych, pochewek ścięgien i przyczepów ścięgnistych,
- badanie płynu stawowego, który ma charakter zapalny, a sporadycznie zawiera kryształki moczanu sodu (*Zimmermann-Górska 2021*).

ŁZS należy różnicować przede wszystkim z innymi chorobami stawów, w tym najczęściej reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz chorobą zwyrodnieniową stawów (*Kucharz 2020, Zimmermann-Górska 2021*). Podstawowe cechy różnicujące częste choroby stawów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Różnicowanie częstych chorób stawów (za: *Zimmermann-Górska 2021*).

Objawy	ŁZS	RZS	ChZS	ZZSK
płeć	M:K 1:1	M:K 1:3	ChZS rąk i stóp częstsza u kobiet	M:K 3:1
zmiany obwodowe	asymetryczne	symetryczne	zróżnicowane	-
zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych	+	-	guzki Heberdena	-
zapalenie stawów krzyżowo biodrowych	asymetryczne	-	-	symetryczne
szywność	stawy obwodowe, szyjny i lędźwiowy odcinek kręgosłupa, rano	rano	z aktywnością ruchową	silnie wyrażona w kręgosłupie
zapalenie przyczepów ścięgien	+	-	-	+
czynnik reumatoidalny	-	+	-	-
HLA	B27, DR4	DR4	-	B27
zmiany w RTG	nadżerki bez osteopenii, obraz zaostzonego ołowka, syndesmofity duże i asymetryczne	nadżerki, osteopenia przystawowa	osteofity	syndesmofity cienkie i symetryczne, osteopenia kręgów

ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów, ŁZS – łuszczykowe zapalenie stawów, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji. Z czasem prowadzi do inwalidztwa. Do czynników związanych z niekorzystnym rokowaniem co do progresji zmian w stawach obwodowych i ich uszkodzenia należą:

- większa liczba stawów objętych aktywnym stanem zapalnym (choroba z zajęciem wielu stawów w przeciwieństwie do postaci jednostawowej);
- przyspieszony OB lub zwiększone stężenie CRP w surowicy;
- niepowodzenie dotychczasowych prób leczenia;
- występowanie uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub w badaniach obrazowych;
- utrata sprawności i obniżona jakość życia (oceniane za pomocą odpowiednich instrumentów) (Zimmermann-Górska 2021).

Jedynie mniej niż 20 % pacjentów doświadcza przedłużonej remisji. Rokowania są nieprzewidywalne i wahają się od łagodnej postaci choroby do postaci ciężkiej, która prowadzi do znacznych wyniszczeń w stawach. Około 25-30% pacjentów doświadcza jedynie łagodnej formy zapalenia stawów, która powoduje ograniczoną niepełnosprawność. Jednakże nawet u 60% pacjentów z ŁZS choroba wiąże się z postępującym, erozyjnym i deformującym uszkodzeniem stawów. Najbardziej poważne deformujące zapalenie stawów *arthritis mutilans* dotyka około 5% pacjentów z ŁZS (Menter 2016).

2.5 Obraz kliniczny

Do klasycznych manifestacji łuszczycowego zapalenia stawów można zaklasyfikować obrzęk, tkliwość, sztywność oraz ból stawów i otaczających tkanek (Menter 2016). W przebiegu ŁZS mogą występować wykwity łuszczycowe obejmujące różne obszary ciała, mające różne nasilenie i przebieg. Mogą przyjmować postać grudkową, uogólnioną (erythrodermia łuszczycowa) lub krostkową. U ok. 80% chorych z ŁZS występują łuszczycowe zmiany paznokci, tj. objaw naporstka (zagłębienia w płytce paznokciowej), objaw plamy oleju, oddzielanie się paznokcia oraz nadmierne rogowacenie. (Zimmermann-Górska 2021).

U części chorych choroba może objawiać się niesymetrycznym zapaleniem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. Charakterystyczny dla tej postaci jest zapalny ból krzyża oraz ograniczenie ruchomości kręgosłupa w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej (Zimmermann-Górska 2021).

W przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów proces zapalny może objąć palce (zwykle wszystkie stawy i pochewki ścięgien palca), tzw. *dactylitis*. Objawia się to zaczerwienieniem, obrzękiem i bólem całego palca, a osteoliza paliczków może prowadzić do ich skrócenia (tzw. palce teleskopowe). Mogą też pojawić się deformacje palców podobne jak w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, tj. palce butonierkowe lub palce w kształcie szyi łabędziej (*Zimmermann-Górska 2021*).

Dodatkowo objawem ŁZS może być zapalenie przyczepów ścięgniastych, często obejmujące ścięgno Achillesa. Poza tym mogą występować objawy podobne jak w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa: zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej, zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja oraz, rzadko, wady zastawki aortalnej (zwężenie/niedomykalność w następstwie zapalenia aorty; *Zimmermann-Górska 2021*).

Na podstawie obrazu klinicznego można wyróżnić 5 głównych postaci ŁZS, choć możliwe są także postaci pośrednie lub zmiany postaci u tego samego chorego:

- postać asymetryczna nielicznostawowa (zajęte < 5 stawów, najczęściej palców rąk i stóp, z zapaleniem palców);
- postać symetryczna wielostawowa (przypomina reumatoidalne zapalenie stawów, ale rzadziej prowadzi do zniekształceń);
- postać z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych;
- postać osiowa z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych (występująca u ok. 13% chorych);
- postać okaleczająca (m. in. z powstawaniem palców teleskopowych) (*Zimmermann-Górska 2021*).

U ponad 2/3 chorych objawy skórne choroby pojawiają się przed objawami stawowymi. Są też chorzy, u których zmiany skórne i stawowe od początku występują jednocześnie, a u ok. 10–15% pacjentów zmiany stawowe mogą wyprzedzać pojawienie się zmian skórnych. Nie wykryto korelacji między rozległością zmian skórnych a ciężkością towarzyszącego zapalenia stawów. Czynniki ryzyka wystąpienia ŁZS u chorych na łuszczycę są m. in. otyłość, hipercholesterolemia, palenie tytoniu i zmiany łuszczycowe paznokci (*AOTMiT 2019, Zimmermann-Górska 2021*). Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach

choroby. Najbardziej typowe dla występowania zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci (AOTMiT 2019).

Na podstawie obecności takich czynników jak: zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgnistych oraz obecność palców kiełbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką (Sokolik 2015). Charakterystykę tych podtypów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby (Sokolik 2015).

Postać ŁZS		
Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zajęcie < 5 stawów obwodowych ▪ Niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym ▪ Brak upośledzenia sprawności ▪ Minimalna wartość wskaźnika jakości życia ▪ Dość dobra subiektywna ocena chorego ▪ Powierzchnia chorobowo zmienionej skóry < 5, PASI < 5 lub brak objawów ze strony skóry 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub tkliwych) ▪ Zmiany w badaniu radiologicznym ▪ Nieadekwatna odpowiedź na leczenie ▪ Umiarkowane pogorszenie sprawności ▪ Zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI > 4 ▪ Objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności ▪ Objawy <i>dactylitis</i> z obecnymi nadżerkami 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub tkliwych) ▪ Nasilone zmiany w badaniu radiologicznym ▪ Nieadekwatna odpowiedź na leczenie ▪ Znaczna niesprawność ▪ Zaawansowane zmiany skórne powierzchni zajętej skóry > 10 PASI > 10 ▪ Brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa ▪ Pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgnistych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w więcej niż dwóch miejscach ▪ Objawy <i>dactylitis</i> mimo leczenia

2.6 Epidemiologia

Epidemiologia łuszczycowego zapalenia stawów na świecie

Badanie epidemiologii ŁZS jest utrudnione z powodu braku definitywnego złotego standardu diagnostycznego oraz przez heterogeniczne manifestacje choroby. Dodatkowo pacjenci z łuszczycą często doświadczają bólu stawów o innej etiologii, co może zostać błędnie zdiagnozowane jako ŁZS. Rozbieżności

w częstotliwości występowania łuszczycowego zapalenia stawów mogą również wynikać z różnych definicji tej jednostki chorobowej w poszczególnych klasyfikacjach (Ogdie 2015).

Skala chorobowości ŁZS jest zależna od rasy ludzkiej. W Japonii liczba osób chorujących na łuszczycowe zapalenie stawów (0,0001%) jest wielokrotnie niższa niż w krajach europejskich (Alamanos 2008), a w USA odsetek chorych na ŁZS wśród przedstawicieli rasy białej jest dwukrotnie wyższy niż wśród Afroamerykanów (Setty 2007). W Stanach Zjednoczonych na łuszczycowe zapalenie stawów choruje w granicach 0,06%-0,25% ludności. W Europie rozpowszechnienie tej jednostki chorobowej szacuje się od 0,05% w Turcji i Czechach do 0,21% w Szwecji. Co do wyników dostępnych w Azji oraz Ameryce Południowej to cząstkowe dane epidemiologiczne wskazują na niższą chorobowość w porównaniu do Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych (0,07 % w Buenos Aires i 0,02% w Chinach), choć dane pochodzące z Chin mogą być efektem niedodiagnozowania (Ogdie 2015). Według przeglądu systematycznego z 2018 r. wskaźniki chorobowości podawane w badaniach wahają się od 20 do 670 przypadków na 100 000 osób, co wskazuje na dużą heterogeniczność pomiędzy analizowanymi badaniami. Na podstawie odnalezionych wyników oszacowano średnią chorobowość ŁZS na 133/100 000 osób. W Europie rzadziej chorują osoby z południowej części kontynentu w stosunku do osób mieszkających na północy (Scotti 2018). Odnalezione współczynniki zachorowalności na ŁZS na świecie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Chorobowość łuszczycowego zapalenia stawów na 100 000 mieszkańców na świecie (Scotti 2018).

Kraj	Rok publikacji źródłowej	Chorobowość na 100 000 osób (95% CI)
Kraje europejskie		
Anglia	2014	80 (64; 100)
Czechy	2010	49 (40; 61)
Francja	2005	190 (93; 386)
Grecja	2003	57 (50; 64)
	2005	170 (113; 257)
	2010	350 (84; 1452)
Holandia	1984	40 (16;101)
Islandia	2007	139 (113; 171)
Litwa	2008	640 (159; 2544)
Norwegia	2005	195 (181; 211)
	2009	127 (105; 153)
	2015	670 (603; 745)

Kraj	Rok publikacji źródłowej	Chorobowość na 100 000 osób (95% CI)
Szwecja	1969	20 (9; 43)
	2011	250 (240; 261)
	2014	160 (153; 167)
	2014	210 (201; 219)
Turcja	2012	50 (26; 97)
	2015	28 (24;32)
Włochy	2005	420 (294; 600)
Wielka Brytania	2013	190 (186; 194)
Ameryka Południowa, Ameryka Północna, Azja		
Argentyna	2011	74 (58; 94)
USA	2005	250 (193; 324)
	2009	158 (134; 187)
Kalifornia Północna	2013	68 (65, 72)
Meksyk	2011	200 (156, 257)
Chiny	2012	200 (175, 228)
łącznie		
Estymacja przy użyciu modelu <i>random effects</i>		133 (107; 164)

Roczna zapadalność na ŁZS wynosi od 3,6 do 7,2 na 100 000 osób. Wcześniejsze publikacje z lat 2001-2003 zawierały mniej precyzyjne oszacowania – 0,1-23,1/100 000 osób rocznie (*Ogdie 2015*). W przeglądzie systematycznym z 2018 r. na podstawie odnalezionych danych obliczono średnią roczną zapadalność na ŁZS na 8,3 przypadki na 100 000 osób. Zauważalna jest wyższa zapadalność na łuszczycowe zapalenie stawów wśród mieszkańców państw skandynawskich (Finlandia, Norwegia, Szwecja) w stosunku do pozostałych krajów (*Scotti 2018*).

Tabela 7. Zapadalność na łuszczycowe zapalenie stawów na 100 000 osobolat na świecie (*Scotti 2018*).

Kraj	Rok publikacji źródłowej	Zapadalność na 100 tys. osobolat (95% CI)
Kraje europejskie		
Czechy	2010	3,60 (1,52; 8,52)
Finlandia	1996	6,10 (4,77; 7,80)
	2003	23,10 (13,65; 39,09)
Grecja	2003	3,02 (1,86; 4,91)
Norwegia	2009	6,90 (4,36; 10,28)
	2015	41,30 (35,80; 47,64)

Kraj	Rok publikacji źródłowej	Zapadalność na 100 tys. osobolat (95% CI)
Szwecja	2002	8,00 (4,02; 15,91)
Ameryka Południowa, Ameryka Północna		
Argentyna	2011	6,26 (4,51; 8,69)
USA	2009	7,20 (6,09; 8,51)
łącznie		
Estymacja przy użyciu modelu <i>random effects</i>		8,26 (4,09; 16,67)

Przegląd 119 badań europejskich wskazuje, że wśród osób chorych na łuszczycę u 22,7% (95% CI: 20,6-25,0%) współistnieje ŁZS. W Azji na podstawie przeglądu 59 badań wskaźnik ten oszacowano na 14,0% (95% CI: 11,7%-16,3%). Z Ameryki Północnej pochodziło 47 wyników, które wskazały, że 19,5% (95% CI: 17,1%-22,1%) osób z łuszczycą choruje jednocześnie na ŁZS. Na podstawie 10 badań z Ameryki Południowej oszacowano poziom chorobowości ŁZS wśród chorych na łuszczycę na 21,5% (95% CI: 15,4%-28,2%), a na podstawie 3 badań z Afryki poziom ten wynosił 15,5% (95% CI: 0,009%-51,5%). Ogólna częstość współistnienia ŁZS u chorych na łuszczycę na podstawie wszystkich odnalezionych badań wyniosła 19,7% (95% CI: 18,5%; 20,9%) (Alinaghi 2018).

W badaniu prowadzonym w Norwegii Zachodniej częstość ŁZS oceniono w dorosłej populacji na 1,95 na 1000 mieszkańców (0,195%), przy czym większość (68,6%) miało postać z zajęciem wielu stawów. Dane pochodzące z Islandii szacują częstość ŁZS na przynajmniej 0,14% w dorosłej populacji, w tym w 44% przypadków występuje postać z zajęciem kilku stawów. Leki modyfikujące przebieg choroby były stosowane u 40% chorych w Norwegii Zachodniej oraz u 54% pacjentów z Islandii (NFZ 2011). Udział poszczególnych postaci ŁZS wśród mieszkańców Norwegii Zachodniej i Islandii zaprezentowano poniżej.

Tabela 8. Udział poszczególnych postaci ŁZS wśród mieszkańców Norwegii Zachodniej i Islandii (NFZ 2011).

Postać ŁZS	Częstość występowania (%)	
	Norwegia Zachodnia	Islandia
ŁZS ogółem	0,195%	0,14%
Postać z zajęciem wielu stawów	68,6%	31%
Postać z zajęciem kilku stawów	28,7%	44%
Postać z dominującym zapaleniem przyczepu ścięgien	bd.	8%
Postać z zajęciem kręgosłupa lub stawów krzyżowo-żebrowych	2,7%	7%^

^ zmiany o typie zapalenia stawów kręgosłupa.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Epidemiologia łuszczycowego zapalenia stawów w Polsce

W 2015 r. w Polsce współczynnik chorobowości ŁZS wynosił 3,2 osób na 100 000 mieszkańców (3,7/100 000 kobiet oraz 2,6/100 000) mężczyzn. Bliższe ¼ pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów miało od 40 do 69 lat, a mediana wieku wyniosła 54 lata (56 lat u kobiet i 50 lat u mężczyzn). W okresie od 2008 r. do 2015 r. liczba pacjentów z ŁZS wzrosła z 3 400 do 11 900 (*Raciborski 2016*).

W ramach analizy populacji osób chorych na łuszczycowe zapalenie stawów odnaleziono informacje dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów w latach 2017-2018 (AWA 224/2019). Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 9. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów według danych NFZ w latach 2017-2018 (AWA 224/2019).

Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów [^]	2017	2018
L40.5 – łuszczycowe zapalenie stawów	9 466	10 486
M07.1 – łuszczycowe okaleczające zapalenie stawów		
M07.2 – łuszczycowa spondyloartropatia	8 650	9 218
M07.3 – inne łuszczycowe artropatie		

[^] rozpoznanie określano jako główne lub współistniejące.

W publikacji *Tłustochowicz 2021* analizowano skalę zachorowalności i zapadalności na łuszczycowe zapalenie stawów w populacji polskiej na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Przedstawione wyniki odnoszące się do chorobowości ŁZS dotyczą głównie liczby pacjentów leczonych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej oraz w ramach hospitalizacji (ze względu na możliwe względnie częste stosowanie kodów ICD-10 odpowiadających ŁZS w ramach podstawowej opieki zdrowotnej przy jedynie podejrzeniu choroby). W 2018 r. na ŁZS ogółem chorowało 32 644 osób. W analizowanym okresie (lata 2008-2018) wyraźnie wzrosła liczba osób, która była leczona w związku z rozpoznaniem ŁZS, zarówno na poziomie ambulatoryjnej opieki zdrowotnej (AOS), jak i w ramach hospitalizacji. Warto zaznaczyć, że 36-37% osób chorych na łuszczycowe zapalenie stawów stanowili mężczyźni, a średnia wieku u kobiet chorych na ŁZS była trochę wyższa niż u mężczyzn (54,93 ± 13,18 lat vs 51,91 ± 13,28 lat) (*Tłustochowicz 2021*).

Tabela 10. Liczba pacjentów leczona w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej i w ramach hospitalizacji z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów, z podziałem w zależności od użytego kodu ICD-10 (ICD-10: M07, M07.0, M07.1, M07.2, M07.3 vs L40.5) w latach 2008-2018 (*Tłustocho-wicz 2021*).

Liczba pacjentów	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Ogółem	16 851	19 624	20 063	21 452	23 006	24 521	25 997	27 800	29 771	31 313	32 644
AOS	13 656	14 926	15 375	16 506	17 877	19 064	20 314	21 338	22 599	23 513	24 491
HOS	1 872	2 651	3 013	3 288	3 580	3 944	3 898	4 412	4 682	5 034	5 224
Mężczyźni (AOS+HOS)	5 157	5 990	6 329	6 702	7 224	7 802	8 183	8 703	9 166	9 718	10 031
M07+M07.X (AOS+HOS)	13 706	14 673	15 008	15 922	17 054	17 939	19 024	19 921	20 818	21 146	21 666
L40.5 (AOS+HOS)	1 510	2 894	3 334	3 866	4 445	5 057	5 213	5 820	6 444	7 253	7 918

AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna, HOS – hospitalizacje.

W podziale na województwa można zauważyć, że najwięcej pacjentów w związku z ŁZS było leczonych w województwach śląskim i mazowieckim. Wzrost liczby przypadków łuszczycowego zapalenia stawów był widoczny w całym analizowanym okresie we wszystkich województwach, co przedstawiono w tabeli poniżej (*Tłustocho-wicz 2021*).

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów leczona w ramach hospitalizacji i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w podziale na województwa w latach 2008-2018 (*Tłustocho-wicz 2021*).

Województwo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Dolnośląskie	991	1 211	1 282	1 336	1 428	1 505	1 583	1 665	1 726	1 807	1 872
Kujawsko-Pomorskie	1 053	1 064	1 184	1 369	1 625	1 607	1 702	1 817	1 915	1 941	1 977
Lubelskie	730	840	798	836	908	962	1 131	1 210	1 240	1 321	1 395
Lubuskie	228	300	376	430	502	456	458	396	494	474	488
Łódzkie	574	734	712	826	838	877	953	1 024	1 074	1 145	1 251
Małopolskie	1 017	1 237	1 270	1 454	1 694	1 852	2 009	2 220	2 339	2 527	2 740
Mazowieckie	1 613	1 964	2 026	2 267	2 885	2 844	3 053	3 291	3 911	4 035	4 140
Opolskie	436	516	563	536	530	537	596	612	655	722	722
Podkarpackie	884	969	987	1 206	1 193	1 351	1 389	1 517	1 531	1 559	1 740
Podlaskie	365	380	438	498	520	535	609	629	688	812	853
Pomorskie	1 389	1 539	1 595	1 528	1 676	1 778	1 625	1 676	1 705	1 875	1 992
Śląskie	2 326	2 447	2 520	2 527	2 696	2 905	2 990	3 100	3 257	3 294	3 439
Świętokrzyskie	412	443	414	484	528	607	639	649	704	769	831

Województwo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Warmińsko-Mazurskie	480	473	472	507	472	539	630	644	674	747	767
Wielkopolskie	1 210	1 306	1 373	1 465	1 529	1 802	1 898	2 023	2 150	2 266	2 266
Zachodniopomorskie	830	878	914	916	1 006	1 068	1 160	1 258	1 285	1 274	1 258
Ogółem	14 460	16 193	16 816	18 063	19 425	20 880	22 046	23 375	24 852	26 112	27 208

W analizowanym artykule przedstawiono także dane dotyczących zapadalności w całej Polsce i w podziale na województwa. Największa zapadalność na ŁZS w 2018 r. w przeliczeniu 100 000 mieszkańców została odnotowana w województwie pomorskim (*Tłustołowicz 2021*).

Tabela 12. Zapadalność na łuszczycowe zapalenie stawów na 100 000 mieszkańców (na podstawie danych z ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i hospitalizacji) w podziale na województwa w latach 2008-2018 (*Tłustołowicz 2021*).

Województwo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Dolnośląskie	34,44	42,10	43,96	45,82	48,98	51,70	54,43	57,31	59,44	62,26	64,53
Kujawsko-Pomorskie	50,92	51,42	56,41	65,25	77,46	76,74	81,40	87,03	91,87	93,19	95,05
Lubelskie	33,77	38,94	36,58	38,44	41,87	44,53	52,56	56,46	58,06	62,04	65,75
Lubuskie	22,60	29,70	36,76	42,03	49,07	44,61	44,87	38,84	48,55	46,62	48,06
Łódzkie	22,52	28,88	27,96	32,55	33,14	34,83	37,99	40,99	43,16	46,17	50,64
Małopolskie	30,94	37,50	38,13	43,52	50,56	55,17	59,72	65,86	69,28	74,63	80,69
Mazowieckie	30,99	37,61	38,54	42,98	54,50	53,59	57,34	61,62	73,01	75,10	76,78
Opolskie	42,21	50,04	55,27	52,78	52,36	53,33	59,45	61,27	65,86	72,84	73,08
Podkarpackie	42,11	46,10	46,40	56,68	56,04	63,47	65,26	71,31	71,99	73,27	81,74
Podlaskie	30,63	31,94	36,37	41,43	43,34	44,71	51,03	52,85	57,93	68,51	72,12
Pomorskie	62,58	69,01	70,24	67,04	73,29	77,56	70,69	72,72	73,76	80,83	85,56
Śląskie	50,07	52,73	54,34	54,58	58,35	63,06	65,09	67,72	71,36	72,35	75,75
Świętokrzyskie	32,37	34,88	32,22	37,81	41,40	47,79	50,50	51,51	56,12	61,53	66,78
Warmińsko-Mazurskie	33,64	33,14	32,46	34,89	32,51	37,22	43,58	44,65	46,88	52,06	53,59
Wielkopolskie	35,61	38,32	39,90	42,46	44,21	52,03	54,71	58,23	61,82	65,02	64,92
Zachodniopomorskie	49,03	51,85	53,01	53,16	58,42	62,11	67,52	73,40	75,20	74,65	73,87
Ogółem	38,47	43,06	44,35	47,75	52,71	55,91	59,24	62,64	66,94	70,01	73,11

AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna, HOS – hospitalizacje.

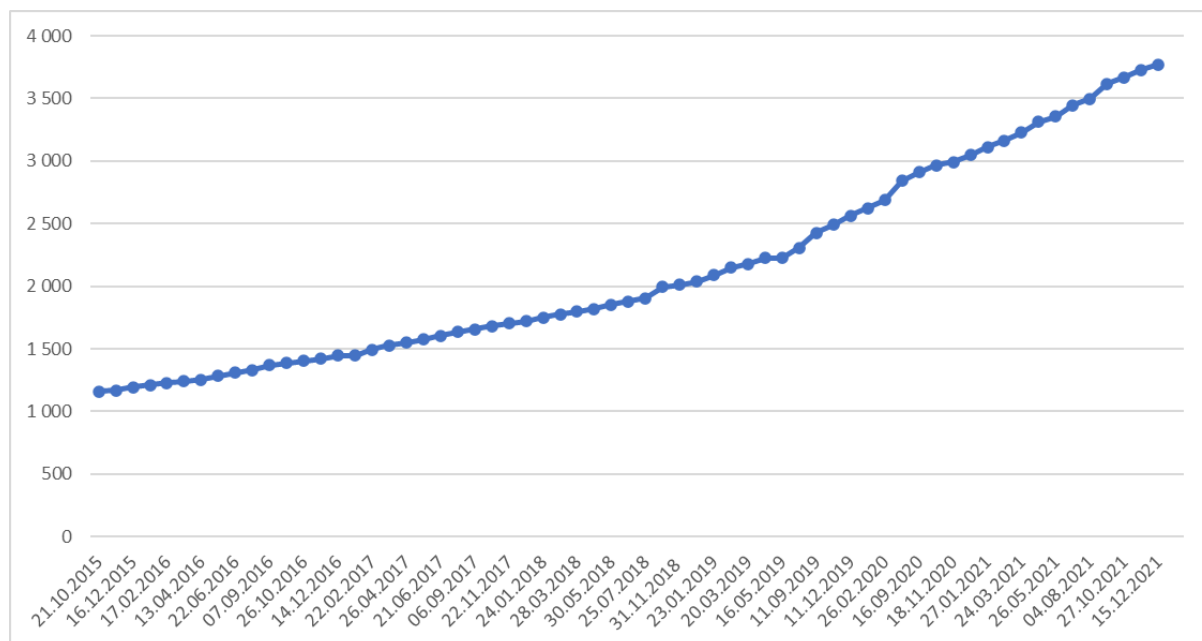
Prezentowane wyniki wskazują na prawdopodobną poprawę w zakresie rozpoznawania przez lekarzy ŁZS wśród pacjentów. Jednakże, jak przedstawiają autorzy opracowania nadal wiele przypadków (prawdopodobnie około 40-50%) pozostaje nierozpoznanych (*Tłustołowicz 2021*).

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Analizując protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych możliwe jest określenie liczby pacjentów chorych na ŁZS odnotowanych we wszystkich programach leczenia biologicznego. W latach 2016-2021 liczba odnotowanych pacjentów wzrosła z 1211 do 3772, co przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Liczba pacjentów chorych na ŁZS odnotowanych we wszystkich programach leczenia biologicznego w latach 2016-2021 (NFZ 2021a).



Dane Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że wzrasta liczba osób leczonych w ramach programu lekowego B.35. „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. W 2017 r. objął on 1390 pacjentów, a w 2020 r. prawie 2,5 tysiąca chorych. W każdym roku analizowanego okresu (lata 2017-2020) najwięcej pacjentów otrzymywało adalimumab (NFZ 2021b). Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.35. „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” w latach 2017-2020 z podziałem na stosowane substancje aktywne (NFZ 2021b).

Kategoria	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego	1390	1622	2074	2454
adalimumab	839	926	1015	1084

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kategoria	2017	2018	2019	2020
golimumab	268	316	359	411
etanercept	250	293	359	346
infliksymab	69	100	99	77
certolizumab pegol	18	34	40	54
sekukinumab	-	10	381	647
tofacytynib	-	-	-	11

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Nie odnaleziono danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych dotyczących obciążenia społecznego w związku z zachorowaniem tylko na łuszczycowe zapalenie stawów, dlatego niniejszy rozdział został oparty na innych opracowaniach. Jednym z nich jest opublikowany w 2020 r. raport pt. *Ocena całkowitych społeczno-ekonomicznych kosztów występowania łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów z perspektywy gospodarki państwa*. Wskazano w nim między innymi, że problem łuszczycowego zapalenia stawów nie dotyczy jedynie tej jednostki chorobowej, gdyż często wraz z tym schorzeniem pacjenci chorują także na zaburzenia metaboliczne jak otyłość, cukrzyca, podwyższone stężenie cholesterolu, nadciśnienie tętnicze (Nojszewska 2020).

Znalezione w tym opracowaniu informacje określały odsetek występowania łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z oznaczeniem kodów ICD-10. W latach 2015-2017 odsetek chorych wynosił dla kodu L40.5 od ponad 2% do 3%, a dla kodów M07.1, M07.2 oraz M07.3 odpowiednio 0,1%, 0,4-0,5% i 1,8-2,2% (Nojszewska 2020). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odsetek występowania danego rozpoznania w grupach L40 i M07.

ICD-10	Odsetek-pacjentów (%)		
	2015	2016	2017
L40.5	2,2%	2,6%	3,0%
M07.1	0,1%	0,1%	0,1%
M07.2	0,4%	0,4%	0,5%
M07.3	1,8%	2,0%	2,2%

Analizowany raport wskazywał także na kwestię leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym tego schorzenia w okresie 2015-2017 rosła systematycznie (średniorocznie o 18,3%). Dynamika ta była wyższa niż w przypadku

wszystkich chorych w rozpoznaniach łuszczycy stawowej, okaleczającego zapalenia stawów, łuszczycowej spondyloartropatii oraz innych łuszczycowych artropatii (Nojszewska 2020).

W 2016 r. finansowanie programu nieznacznie spadło, zaś w kolejnym roku wzrost wyniósł 9,1%. W rezultacie finansowanie programu w przeliczeniu na pacjenta w latach 2015-2017 wyraźnie spadło (z 39,1 tys. zł do 30,3 zł). Dynamika finansowania programu lekowego rosła w zbliżonym tempie do kosztów leczenia w powiązanych rozpoznaniach łącznie (8,5% wobec 8,1%). Mimo niskiej liczby osób objętych programem w stosunku do łącznej liczby pacjentów w rozpoznaniach łuszczycy stawowej, okaleczającego zapalenia stawów, łuszczycowej spondyloartropatii oraz innych łuszczycowych artropatii (ok. 9,0% w 2017 r.) koszty programu lekowego leczącego chorych na łuszczycowe zapalenie stawów stanowiły prawie 2/3 wydatków na leczenie tych rozpoznań (Nojszewska 2020).

Liczba pacjentów omawianego programu lekowego w czterech największych województwach (mazowieckie, śląskie, małopolskie, wielkopolskie) stanowiła prawie 48% populacji wszystkich pacjentów objętych programem lekowym, zaś koszty z tego tytułu wykazane w tych województwach stanowiły ponad 46% kosztów realizacji programu łącznie. Województwa te, z wyjątkiem mazowieckiego wykazywały też wyższe wskaźniki liczebności chorych w programach lekowych na 100 tys. mieszkańców niż średnia dla całej Polski. W 2017 r. wskaźnik ten był najwyższy w przypadku województwa kujawsko-pomorskiego (ok. 6 osób na każde 100 tys. mieszkańców objętych programem), zaś najniższy dla województwa opolskiego (1 osoba na 100 tys.). Województwa o najwyższym wskaźniku finansowania na 100 tys. mieszkańców pokrywały się z wskaźnikiem liczebności w stosunku do liczby mieszkańców. Świadczy to o homogeniczności kosztów finansowania programu lekowego w przeliczeniu na pacjenta między województwami, przy czym województwo pomorskie o największym finansowaniu programu na pacjenta i województwo warmińsko-mazurskie o najniższej wartości tego wskaźnika wydają się być wartościami odstającymi w sensie statystycznym (Nojszewska 2020).

Tabela 3. Populacja pacjentów i koszty programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w podziale na województwa w latach 2015-2017.

Województwo	Populacja			Finansowanie [tys. zł]		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Dolnośląskie	85	89	98	3 399	2 800	2 878
Kujawsko-Pomorskie	90	110	130	3 578	3 020	3 690
Lubelskie	38	40	38	1 344	1 127	1 341
Lubuskie	3	8	13	74	200	349

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Województwo	Populacja			Finansowanie [tys. zł]		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Łódzkie	74	87	107	3 746	3 471	3 602
Małopolskie	137	159	181	4 875	4 798	5 692
Mazowieckie	100	121	138	3 495	3 595	3 857
Opolskie	7	8	10	287	309	263
Podkarpackie	68	75	84	1 939	2 394	2 385
Podlaskie	25	27	30	1 164	1 069	943
Pomorskie	45	60	70	2 468	2 552	2 945
Śląskie	143	171	207	5 286	5 447	5 758
Świętokrzyskie	23	32	42	848	868	1 336
Warmińsko-Mazurskie	12	15	20	483	495	438
Wielkopolskie	105	129	144	4 884	4 577	4 804
Zachodniopomorskie	56	78	104	1 996	2 638	3 178
Łącznie	1 011[^]	1 209[^]	1 416[^]	39 866	39 360	43 459

[^] suma liczby pacjentów w poszczególnych grupach rozpoznai i świadczeń może być wyższa od liczby unikalnych pacjentów w skali kraju ze względu na migracje między województwami.

Informacje dotyczące finansowania leczenia aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów w latach 2017-2020 są dostępne w statystykach Narodowego Funduszu Zdrowia. Przedstawione informacje dotyczą rozkładu wydatków w leczeniu w zależności od płci oraz wieku chorych. Na tej podstawie można stwierdzić, że trochę częściej z tej terapii korzystali mężczyźni a grupą wiekową, która była najliczniej reprezentowana, stanowiły osoby w wieku 41-60 lat. Łączna roczna kwota refundacji zmieniała się w analizowanym okresie, najwyższą kwotę odnotowano w 2018 r. (prawie 42 mln zł), a w 2020 r. łączne koszty wyniosły ok. 35 mln zł. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej (NFZ 2021b).

Tabela 4. Koszt programu lekowego – leczenie aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów z podziałem na płeć w latach 2017-2020 (NFZ 2021b).

Rok	Płeć pacjenta	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]
2017	Mężczyźni	760	21 519 874,57
	Kobiety	629	17 403 549,69
	Płeć nieznaną	1	23 464,00
	Łącznie	1 390	38 946 888,26
2018	Mężczyźni	893	23 523 467,48
	Kobiety	727	18 352 198,96
	Płeć nieznaną	2	46 006,22

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Rok	Płeć pacjenta	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]
2019	łącznie	1 622	41 921 672,66
	Mężczyźni	1 119	15 979 125,82
	Kobiety	953	13 400 585,26
	Płeć nieznaną	2	33 413,92
2020	łącznie	2 074	29 413 125,00
	Mężczyźni	1 298	18 254 545,56
	Kobiety	1 150	16 687 045,08
	Płeć nieznaną	6	58 575,95
	łącznie	2 454	35 000 166,59

Tabela 15. Koszt programu lekowego – leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów z podziałem grupę wiekową w latach 2017-2020 (NFZ 2021b).

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (w zł)
18-40 lat	892	40 610 260,97
41-60 lat	1 661	80 699 660,45
61-80 lat	531	23 685 739,80
81 lat i więcej	5	124 731,19

Na podstawie informacji zawartych w raporcie pt. *Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie – ocena kosztów pośrednich w Polsce* leczenie łuszczycowego zapalenia stawów wraz z enteropatycznym zapaleniem stawów kosztowało w 2010 roku 21 mln złotych, co było szóstym wynikiem wśród przewlekłych chorób zapalnych mediowanych immunologicznie (CEESTAHC 2014).

Tabela 5. Wydatki na poszczególne przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie w ogóle wydatków ZUS w 2010 roku (w mln zł) (CEESTAHC 2014).

Jednostka chorobowa	Wydatki na jednostkę chorobową (w mln zł)
Reumatoidalne zapalenie stawów	211
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	72
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	32
Inne zapalenie stawów	31
Łuszczycyca	27
Łuszczycowe zapalenie stawów i enteropatyczne zapalenie stawów	21
Choroba Crohna	15
Odczynowe i poinfekcyjne zapalenia stawów	6

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Jednostka chorobowa	Wydatki na jednostkę chorobową (w mln zł)
Młodzieńcze zapalenia stawów	4

W latach 2008-2015 znacząco wzrosły wydatki publicznego płatnika na leczenie osób z łuszczycowym zapaleniem stawów: z 6,6 miliona złotych, do ponad 50,8 miliona złotych (*Raciborski 2016*).

Grupa chorych na łuszczycowe zapalenie stawów charakteryzuje się wysokim poziomem bezrobocia (20-50%) i niepełnosprawnością w pracy (16-39%). Jest to silnie powiązane z długim okresem choroby, pogorszeniem się funkcjonalności fizycznej, ale także z niższym wykształceniem i częstszym wykonywaniem pracy fizycznej. W badaniu w Wielkiej Brytanii z udziałem 236 pacjentów zmniejszona efektywność w pracy była powiązana z aktywnością choroby, a bezrobocie wśród chorych było powiązane z wiekiem, długością choroby oraz czynnikami związanymi z pracodawcą (*Gudu 2018*).

Informacje na temat kosztów pośrednich leczenia łuszczycowego zapalenia stawów oparto o badanie na próbie 50 dorosłych polskich pacjentów. Wskazano w tym opracowaniu między innymi na koszt częstych (0-3 w miesiącu poprzedzającym wypełnienie kwestionariusza) konsultacji specjalistycznych, które kosztowały średnio 72,8 zł. Ponadto spośród pacjentów aktywnych zawodowo, 58% z nich wydawało miesięcznie od 0 do 100 zł na leki (maksymalna kwota: 600 zł). Podobną kwotę pacjenci z próby wydawali na suplementy diety oraz inne leki nieprzepisywane przez lekarza. Najmniejsze koszty związane były z materiałami informacyjnymi na temat ŁZS: ponad 90% pacjentów wydawało od 0 do 100 zł (maksymalnie 200zł) (*Kawalec 2016*).

W większości pacjenci stanowiący próbę w tym badaniu byli aktywni na rynku pracy (64%). Sześć osób korzystało ze świadczeń rentowych, w tym troje z nich z powodu łuszczycowego zapalenia stawów. Średnia utrata produktywności w pracy wynosiła 24,1% (SD: 22,27%) Przy uwzględnieniu PKB na mieszkańca koszt miesięcznego absenteizmu wyceniono na 281,73 złotych, a prezenteizmu na 582,32 złote. Gdy wzięto pod uwagę wartość dodaną brutto koszt absenteizmu został wyceniony na ponad 660,44 złotych miesięcznie, a koszt prezenteizmu na ponad 1365,02 złotych. Przy uwzględnieniu parametru dochodu brutto koszt miesięcznego absenteizmu wyceniono na 285,81 złotych, a prezenteizmu na 590,74 złotych. Dodatkowo wskazano, że koszty bezpośrednie i ich komponenty (absenteizm i prezenteizm) znacząco się różniły pomiędzy pacjentami z remisją choroby (lub łagodnymi objawami) w porównaniu z tymi z aktywną postacią choroby (*Kawalec 2016*).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Według definicji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia, pod pojęciem jakości życia rozumie się świadomość jednostki o jej pozycji życiowej w kontekście kultury i systemu wartości, w których żyje oraz w odniesieniu do swoich celów, oczekiwań, standardów i obaw. Wobec powyższego uwzględnienie oceny jakości życia u pacjentów z chorobami przewlekłymi powinno stanowić nieodłączny element postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Jakość życia chorych obciążonych chorobą przewlekłą może być obniżona z różnych przyczyn. Wpływ na QoL (z ang. *Quality of Life*) mogą mieć takie aspekty jak możliwość stosowania skutecznego leczenia, sposób radzenia sobie pacjenta z chorobą oraz dostęp do opieki medycznej (*Trindade 2019*).

Łuszczycowe zapalenie stawów jako przewlekła jednostka chorobowa może wpływać w znaczący sposób na jakość życia pacjentów. W odczuciu chorych priorytetem dla personelu medycznego powinno być zmniejszenie bólu u pacjentów. Jednakże do ważnych kwestii, które należy wziąć pod uwagę są uczestnictwo w życiu społecznym czy też przezwyciężenie stresu. Wieloaspektowość problemów związanych z leczeniem łuszczycowego zapalenia stawów wynika z faktu, iż choroba może się manifestować poprzez zmiany w układzie kostno-szkieletowym, ale także poprzez objawy skórne (*Gudu 2018*).

W jednym z badań oceniających wpływ ŁZS na jakość życia wśród 94 pacjentów z 5 różnych krajów pacjenci podkreślili, że choroba powoduje najwięcej ograniczeń w obszarze aktywności i uczestnictwa w życiu społecznym. Również w przeglądzie systematycznym, w którym przeanalizowano efekty łuszczycowego zapalenia stawów z perspektywy pacjenta wskazano, że najwięcej problemów choroba powoduje w aspekcie socjalnym. Dla porównania kwestia zdrowia somatycznego była częściej wskazywana przez osoby chorujące na inne choroby reumatyczne (*Gudu 2018*).

Ciekawym zagadnieniem w obszarze jakości życia jest występowanie różnic w ostrości objawów pomiędzy płciami. Badanie przeprowadzone wśród 187 pacjentów ŁZS z populacji tureckiej wskazało, że kobiety chorujące na łuszczycowe zapalenie stawów miały np. wyższe BMI, były wcześniej diagnozowane oraz dłużej chorowały na tę chorobę. Ponadto kobiety częściej zgłaszały objawy związane z bólem stawów oraz charakteryzowały się niższą aktywnością fizyczną przy jednoczesnym częstszym zgłaszaniu zmęczenia. Mężczyźni natomiast mieli wyższy poziom w skali PASI, a także dłużej rozwijały się u nich stany zapalne stawów po wystąpieniu łuszczycy. Ogółem jakość życia oceniana w kwestionariuszu SF-36 była podobna między kobietami i mężczyznami (*Nas 2016*).

Jak już wcześniej wspomniano, łuszczycowe zapalenie stawów to choroba wieloaspektowa. Stąd też oprócz ŁZS pacjenci chorują na choroby współistniejące, które mogą powodować dodatkowe obciążenie tą jednostką chorobową. Do chorób współistniejących można zaklasyfikować np. choroby układu krążenia. Przegląd systematycznych badań obserwacyjnych wskazał na zwiększone ryzyko (43%) wystąpieniu ChUK wśród pacjentów z ŁZS. Ogólne ryzyko zawału mięśnia sercowego, choroby naczyń mózgowych i niewydolności serca był wyższe o odpowiednio 68%, 22% i 31% w porównaniu z populacją ogólną (*Lubrano 2020*).

W zakresie występowania osteoporozy nie zauważa się znaczących różnic w wartościach gęstości mineralnej kości wśród osób chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w stosunku do populacji ogólnej. Częstość występowania osteoporozy oszacowano na 16% wśród kobiet (w tym 28% wśród kobiet po menopauzie). Tylko 9% mężczyzn chorujących na ŁZS chorowało jednocześnie na osteoporozę. Systematyczny przegląd literatury dotyczący występowania osteoporozy, osteopenii oraz złamań i śmiertelności z powodu niskiej gęstości mineralnej kości w łuszczycowym zapaleniu stawów wskazuje na brak jasnych dowodów naukowych, dlatego też postuluje się do przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie (*Lubrano 2020*).

Jedną z towarzyszących chorób obniżających jakość życia pacjentom z łuszczycowym zapaleniem jest depresja. Odnalezione dane wskazują, że niepokój (*anxiety*) i depresja są stwierdzane częściej wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (36,6% i 22,2%) w stosunku do osób chorych na łuszczycę plackowatą (24,4% i 9,6%). Według przeglądu systematycznego opublikowanego w 2019 r. częstość występowania depresji u osób z ŁZS jest podobna lub trochę wyższa w stosunku do populacji ogólnej i porównywalna w relacji do innych chorób reumatycznych. Wpływ leczenia łuszczycowego zapalenia stawów na występowanie depresji i niepokoju wciąż pozostają niejasne. Jednakże należy wskazać, że zarówno depresja, jak i lęk mogą powodować zmniejszenie możliwości uzyskania remisji klinicznej choroby. Według badań opracowanych na podstawie norweskiego rejestru leków przeciwreumatycznych, depresja i lęk mogą zmniejszać prawdopodobieństwo remisji zapalenia stawów u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów (*Lubrano 2020*).

Negatywny wpływ na jakość życia chorych z ŁZS ma także obecność zmian skórnych, które są przyczyną zmartwień z powodu złuszczenia i świądu. Dolegliwości stawowe stopniowo ograniczają aktywność chorych związaną z codziennymi czynnościami jak opieka nad domem czy podnoszenie ciężkich przedmiotów. Pacjenci spotykają się z negatywnymi reakcjami i odtrąceniem przez innych ludzi oraz martwią się

niezdolnością do kontrolowania swojej choroby. Innym rodzajem obciążenia pacjenta jest samo leczenie, które zabiera dużo czasu każdego dnia oraz jest długotrwałe i wiąże się z kosztami finansowymi. Dostępne leki mogą także powodować istotne działania niepożądane (*Matusiak 2012*).

Jak podkreślono w niniejszym rozdziale łuszczycowe zapalenie stawów wpływa w znaczący sposób na jakość życia ze względu na swoją wieloaspektowość oraz szeroką manifestację kliniczną. Pacjenci z ŁZS mają problemy z uczestnictwem w życiu społecznym, co w konsekwencji powoduje izolację i brak możliwości przezwyciężenia choroby. Częściej niż osoby zdrowe muszą zmierzyć się z problemem bezrobocia oraz ograniczeniami w aktywności zawodowej. Dodatkowym obciążeniem jest problem współistnienia ŁZS z innymi jednostkami chorobowymi, jak choroby układu krążenia czy depresja.

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Łuszczycowe zapalenie stawów może obejmować szeroki wachlarz objawów, obejmujący zapalenia stawów obwodowych, zmiany skórne i zajęcie paznokci, zapalenia stawów osiowych (kręgosłupa i biodrowo-krzyżowych), zapalenie palców (*dactylitis*), zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*), oraz inne, jak zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja, a także zapalenie naczyń oka, aorty i wady zastawkowe (*Zimmermann-Górska 2021*). Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba przebiegająca z okresowymi zaostrzeniami i remisjami, a jedynie niewielka część chorych doświadcza przedłużonej remisji. U większości (ok. 60%) chorych związane z ŁZS uszkodzenie stawów ma charakter postępujący, ze stopniową erozją i deformacją stawów, jednak nawet łagodna forma choroby może powodować ograniczoną niepełnosprawność (*Menter 2016*). Wskutek dolegliwości stawowych chorzy mogą mieć problemy z wykonywaniem codziennych czynności, np. z opieką nad domem/ogrodem, wchodzeniem po schodach, noszeniem ciężkich przedmiotów, a postępujące kalectwo może doprowadzić nawet do „przykucia” pacjenta do łóżka (*Matusiak 2012*).

Opisywana jednostka chorobowa znacząco wpływa na jakość życia pacjentów, a oddziaływanie to obejmuje wiele aspektów. Chorzy często skarżą się na istotne ograniczenie aktywności i uczestnictwa w życiu społecznym, co dla wielu pacjentów jest aspektem nawet bardziej istotnym od pogorszenia zdrowia somatycznego (*Gudu 2018*). Powodem zmartwień pacjentów może być niezdolność kontrolowania choroby, stygmatyzacja przez otoczenie oraz negatywne reakcje innych ludzi, a także zażenowanie i skrępowanie spowodowane wyglądem i obecnością zmian skórnych (*Matusiak 2012*). Ból związany z chorobą może również przyczyniać się do rozwoju depresji u pacjentów z ŁZS (*Lubrano 2020*).

Łuszczycowe zapalenie stawów wpływa także na aktywność zawodową chorych. Grupa pacjentów dotkniętych tym schorzeniem charakteryzuje się wysokim poziomem bezrobocia oraz niepełnosprawności w pracy, co powiązane jest z długim czasem trwania choroby, pogorszeniem funkcjonalności fizycznej, a także niższym wykształceniem. Zmniejszona efektywność w pracy wykazuje powiązania z aktywnością choroby, a nasilenie objawów może powodować konieczność skorzystania z dnia wolnego od pracy u prawie 40% chorych. Dane wskazują również, że koszty społeczne choroby związane z absenteizmem oraz prezenteizmem różnią się znacząco pomiędzy pacjentami z remisją choroby lub przebiegiem łagodnym w porównaniu z tymi z aktywną postacią choroby (*Gudu 2018, Kawalec 2016*).

Osobną kategorią ograniczeń związanych z łuszczycowym zapaleniem stawów są aspekty związane z samą terapią schorzenia. Pacjenci uskarżają się przede wszystkim na czas spędzany codziennie na leczeniu choroby, nieobecność w pracy z powodu leczenia, długotrwałość terapii i jej koszty. Problem stanowi również profil działań niepożądanych wielu dostępnych leków (*Matusiak 2012*). Pacjenci często przerywają lub zmieniają leczenie biologiczne z powodu braku jego tolerancji lub niewystarczającej skuteczności. Skuteczność leku może także spadać z czasem (*Costa 2017*).

Powyższe aspekty choroby znajdują odzwierciedlenie w celach terapii pacjentów z ŁZS uwzględnionych w wytycznych EULAR z 2019 r. Autorzy rekomendacji wskazują, że głównym celem leczenia jest **maksymalna możliwa poprawa jakości życia chorych**. Należy do niej dążyć poprzez kontrolę objawów ŁZS, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym stawów, normalizację codziennego funkcjonowania pacjenta i poprawę uczestnictwa w życiu społecznym. Podkreślono także istotność uwzględnienia ograniczenia przewlekłego zmęczenia chorych. Istotnym aspektem wspólnym dla osiągnięcia tych celów jest zahamowanie toczącego się procesu zapalnego (*Gossec 2020*).

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne w swoim stanowisku z dnia 31 stycznia 2022 r. wskazało, że w ostatnich latach dostęp do skutecznych terapii u pacjentów z chorobami reumatycznymi znacząco się poprawił, no co miało wpływ zarówno uwzględnienie nowych terapii w ramach programów lekowych, jak i zmiany niektórych kryteriów kwalifikacji do programów. Zaznaczono jednak, że chorzy z zapalnymi chorobami reumatycznymi oczekują na kolejne pozytywne decyzje refundacyjne, które mogą dla nich stanowić jedyną skuteczną terapię umożliwiającą uzyskanie remisji choroby i poprawę jakości życia, w tym guselkumabu (*PTR 2022*). Należy zwrócić uwagę, że nawet 40% chorych nie reaguje lub wykazuje jedynie częściową odpowiedź na leki ukierunkowane na czynnik martwicy nowotworów α lub interleukinę 17A (które stanowią znaczącą większość leków refundowanych obecnie w Polsce w ramach

programu lekowego B.35.). Choć nie można zaprzeczyć skuteczności tych preparatów, nie wszystkie elementy wieloaspektowej choroby, jaką jest ŁZS, reagują tak samo dobrze na obecnie dostępne leczenie. Biorąc pod uwagę istotną rolę osi IL23/Th17 w patogenezie ŁZS, istnieje potrzeba wprowadzenia terapii o odmiennym mechanizmie działania i potencjalnie korzystniejszym wpływie na różnorodne objawy łuszczycowego zapalenia stawów (*Boehncke 2021*).

Odpowiedzią na powyższe potrzeby pacjentów może być pierwsze zarejestrowane w leczeniu ŁZS przeciwciąło celowane na interleukinę 23: guselkumab (produkt leczniczy Tremfya). Badania wykazały, że guselkumab zmniejsza nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym ŁZS (*ChPL Tremfya 2022*). Zwraca uwagę również stosunkowo wysoki w porównaniu do innych biologicznych DMARDs odsetek odpowiedzi skórnych na terapię guselkumabem (*Boehncke 2021*), co jest szczególnie istotne z uwagi na wysoki odsetek pacjentów z współistniejącą łuszczycą. Dodatkowo odmienny mechanizm działania pozwala ograniczyć częstość zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla najczęściej stosowanych grup leków (gruźlica związana z lekami anty-TNF α , kandydoza w przypadku leków blokujących interleukinę 17A) (*Boehncke 2021*).

Poza korzyściami związanymi z poprawą w zakresie głównych klinicznych celów leczenia, należy zwrócić uwagę na szczególnie korzystny schemat dawkowania guselkumabu w stosunku do innych leków. Ze względu na długo trwające efekty blokady funkcji IL-23, produkt leczniczy Tremfya może być podawany co 8 tygodni drogą podskórną, przy czym większość refundowanych w Polsce leków podaje się z większą częstotliwością (poza infliksymabem, który po trzeciej dawce podawany jest co 8 tygodni, lecz dożylnie; szczegóły odnośnie dawkowania poszczególnych leków opisano w rozdziale 7). Dostępność guselkumabu może przez to pomóc ograniczyć znaczące obciążenie leczeniem ŁZS odczuwane przez pacjentów.

2.10 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów

Celem leczenia łuszczycowego zapalenia stawów jest zahamowanie postępu choroby oraz umożliwienie pacjentom normalnego funkcjonowania. Nadrzędnym celem jest osiągnięcie remisji choroby oraz utrzymanie aktywności choroby na stałym poziomie. W leczeniu farmakologicznym ŁZS stosowane są:

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ; NSAIDs, z ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), które u wielu osób wystarczają do opanowania zapalenia stawów, jednak nie mają wpływu na stan zmian skórnych. NLPZ w okresie zaostrzeń powinny być przyjmowane codziennie w stałej dawce. Przeciwwskazania do ich zastosowania obejmują: choroby nerek, nadciśnienie tętnicze, chorobę wrzodową;
- glikokortykosteroidy, które podaje się głównie do wnętrza zajętego stawu (IAI, z ang. *intra-articular injections*) w celu zmniejszenia objawów zapalenia;
- niebiologiczne leki modyfikujące działanie układu odpornościowego (csDMARDs, z ang. *conventional synthetic disease-modifying antihypertensive drugs*) – metotreksat (MTX; stosowany w przypadku aktywnego zapalenia stawów, wpływa też na zmiany skórne) oraz inne leki – sulfalazyna (SSZ), cyklosporyna (CSA), azatiopryna (AZA), leflunomid (LEF);
- leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs, z ang. *biological disease-modifying antihypertensive drugs*), które zrewolucjonizowały leczenie chorób o podłożu zapalnym. Leki te zmniejszają objawy zapalenia stawów i prawdopodobnie hamują również niszczenie stawów. Wpływają korzystnie również na zmiany skórne i objawy choroby w obrębie oczu;
- leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (tsDMARDs, z ang. *targeted synthetic disease-modifying antihypertensive drugs*, do których zaliczane są inhibitory kinaz janusowych (JAKi) oraz inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE4i).

Ogólne fazy leczenia ŁZS opisane w polskich wytycznych opisano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Fazy leczenia łuszczykowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR (Tlustochowicz 2016).

Faza leczenia	Zalecenia
Faza 1	Jeśli rozpoznano aktywne łuszczykowe zapalenie stawów, podać NLPZ, ewentualnie miejscowe wstrzyknięcia GKS. Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy 2. Jeśli występują czynniki złego rokowania (z lub bez zmian skórnych), przejść do fazy 2. od razu. Jeśli nasilone są zmiany skórne, skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz).
Faza 2	Przejdź do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 1. Podać metotreksat we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać leflunomid lub sulfasalazynę (lub cyklosporynę A). Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować. Jeśli nie, przejść do fazy 3. Jeśli stwierdzi się dominujące objawy osiowe lub ciężkie entesitis, przejść bezpośrednio do fazy 3.
Faza 3	Przejdź do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 2. Jeśli u chorego wystąpią czynniki złego rokowania, przejść do leczenia bDMARDs, zwykle TNFi. Jeśli jego stosowanie jest

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Faza leczenia	Zalecenia
	przeciwwskazane, można zastosować inhibitor IL-12/IL-23 lub IL-17, w wybranych przypadkach także usLMPCh (wszystkie z lub bez csDMARDs). Podobnie postępować, jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie entesitis. Jeśli nie ma czynników złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim csDMARDs lub leczenie skojarzone nimi. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować. Jeśli celu nie osiągnięto, dołączyć bDMARDs, zwykle inhibitor TNF. Jeśli nie osiągnięto zamierzonego efektu, należy przejść do fazy 4.
Faza 4	Przejdź do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie 3. Zamień nieskuteczny inhibitor TNF na inny lub bDMARDs o innym mechanizmie działania, lub usLMPCh (+csDMARDs). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zastosować kolejny bDMARDs.

csDMARDs – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, usLMPCh – ukierunkowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, GKS – glikokortykosteroidy, TNF – czynnik martwicy nowotworów (z ang. *tumor necrosis factor*).

W publikacji Szczerkowskiej-Dobosz przeanalizowano grupy leków, które są wykorzystywane w leczeniu ŁZS. Wyszczególniono inhibitory TNF (TNFi), inhibitory interleukiny 23 (IL-23), inhibitory interleukiny 17 (IL-17), inhibitory interleukiny 12 (IL-12), humanizowane przeciwciała IgG4, inhibitory fosfodiesterazy 4 (PDEi4) oraz kinazy janusowe (JAK1, JAK2, JAK3). W większości terapii te są odpowiedzialne za łagodzenie objawów łuszczykowego zapalenia stawów, do których należą np. resorpcja kości czy zapalenie przyzęcia ścięgniętych. We wskazaniu dla guselkumabu, który został przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego podano, iż jest wykorzystywany, gdy nieskuteczne okażą się leki z grupy DMARDs (*ChPL Tremfya 2022*). Stosowane preparaty w większości podawane są podskórnie. Wśród leków, które były wcześniej analizowane przez AOTMiT w leczeniu ŁZS można wyróżnić golimumab (2013), certolizumab pegol (2014), apremilast (2016), sekukimumab (2017), tofacytynib, adalimumab oraz iksekizumab (2019).

Tabela 17 Leki zarejestrowane przez EMA w ramach leczenia łuszczykowego zapalenia stawów (*Szczerkowska-Dobosz 2020*).

Klasa leków	Nazwa leku	Wskazanie w ŁZS	Dawkowanie	Rok analizy AOTMiT
csDMARDs	Sulfasalazyna	Stosowany, gdy podawanie metotreksatu jest przeciwwskazane.	2 do 3 g na dobę. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie 1 tabletką (500 mg) sulfasalazyny na dobę.	
	Leflunomid		Dawka obciążająca wynosząca 100 mg, podawana doustnie raz na dobę przez trzy dni. Następnie dawka podtrzymująca wynosi 20 mg raz na dobę u pacjentów	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Nazwa leku	Wskazanie w ŁZS	Dawkowanie	Rok analizy AOTMiT
			z łuszczycowym zapaleniem stawów.	
	Cyklosporyna A		2,5 mg/kg mc./d, w razie potrzeby po miesiącu zwiększać stopniowo, maks. do 5 mg/kg mc./d.	
	Infliksymab		5 mg/ kg mc. dawkę powtórzyć po 2 i 6 tygodniu, a następnie podawać co 8 tygodni podawana dożylnie.	
	Etanercept		Podawanie podskórne. U osób dorosłych zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na tydzień lub 50 mg raz na tydzień. U dzieci dawka zależy od masy ciała.	
TNFi	Adalimumab	Zmniejszanie naciekania limfocytów T i makrofagów w błonie maziowej, obniżanie poziomu Th17 w płynie maziowym, a następnie powodowania odpływu Th17 z błony maziowej do węzłów chłonnych i krwiobiegu. Obniżenie poziomu krążących prekursorów osteoklastów (OCP).	40 mg co 2 tygodnie podawane podskórnie, odpowiedź uzyskuje się zwykle po 12 tygodniach, w przypadku jej braku rozważyć wskazania do kontynuacji leczenia.	2019
	Certolizumab pegol	W rozwiniętym ŁZS TNFi spowalniają postęp uszkodzeń strukturalnych stawów i zmniejszają resorpcję kości, ale nie chronią przed tworzeniem nowych kości.	400 mg podawany podskórnie we dwóch wstrzyknięciach, a kolejne dawki 400 mg podaje się 2 i 4 tygodnie później. Następnie pacjenci dostają dawkę podtrzymującą wynoszącą 200 mg podawaną w pojedynczych wstrzyknięciach podskórnie co 2 tygodnie. Po wystąpieniu odpowiedzi na tę dawkę u chorych można alternatywnie podawać dawkę 400 mg podskórnie co 4 tygodnie.	2014
	Golilumab		50 mg co miesiąc podawany podskórnie.	2013
IL-23	Guselkumab	Stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje	100 mg podawana podskórnie w tygodniach 0 i 4, następnie dawki podawane do 8 tygodni. W przypadku pacjentów z	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Nazwa leku	Wskazanie w ŁZS	Dawkowanie	Rok analizy AOTMiT
		nietolerancja wcześniejszych terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.	wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie.	
	Tildrakizumab		100 mg podawanych podskórnie w 0 i 4 tygodniu. Kolejne dawki podawane co 12 tygodni.	
	Ryzankizumab	Leczenie objawów stawowych i skórnych, jak i zahamowanie progresji radiograficznej.	150 mg (2 wstrzyknięcia). Pierwsze dwie dawki 150 mg podaje się w odstępie 4 tygodni, a kolejne dawki podaje się co 12 tygodni.	
IL-17	Sekukinumab	Skuteczny w zapaleniu palców, zapaleniu przyczepów ścięgniastych oraz w zapobieganiu progresji radiologicznej. Zapobiega zwięźnieniu szpary stawowej i erozji kości, jednak brak jest danych świadczących o jego wpływie na tworzenie nowej kości.	150 mg w 0, 1, 2, 3, 4 tygodniu, następnie 150 mg co 1 miesiąc podawany podskórnie.	2017
Humanizowane przeciwciało IgG4	Iksekizumab	Skuteczny w objawach stawów obwodowych, zapaleniu palców i uszkodzeniach strukturalnych.	80 mg co 2 tygodnie lub 4 tygodnie. Pierwsza startowa dawka wynosi 160 mg. Podawany podskórnie.	2019
IL-17A	Brodalumab	Sprzyja łagodzeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych i palców oraz zapobiega progresji radiograficznej.	210 mg podawany podskórnie w 0, 1 i 2 tygodniu i później co dwa tygodnie.	
IL-17A i IL-17F	Bimekizumab	Pomaga w leczeniu zapalenia stawów.	160 mg podawanych doustnie co 4 tygodnie.	
PDE4i, -IL-12, TNFi, IL-12, IL-17, IL-23	Apremilast	Zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców.	Przez pierwsze 6 dni dawka powinna wynosić od 10 mg do 30 mg. Później dawka powinna być stała i wynosić 30 mg w podaniu doustnym dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin (rano i wieczorem). Apremilast jest podawany doustnie w postaci tabletek.	2016

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Nazwa leku	Wskazanie w ŁZS	Dawkowanie	Rok analizy AOTMiT
JAK1, JAK2, JAK3	Tofacytynib	Leczenie przyczepów ścięgnistych, zapalenia błony maziowej, resorpcji kości.	5 mg podawane dwa razy na dobę.	2019

2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń dotyczących terapii łuszczycowego zapalenia stawów przeszukiwano portale i czasopisma wiodących europejskich i amerykańskich towarzystw medycznych w okresie ostatnich pięciu lat (2016-2021). Odnaleziono wytyczne zagraniczne:

- *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) (Coates 2021);*
- *Italian Society for Rheumatology (SIR) (Manara 2021);*
- *European League Against Rheumatism (EULAR) (Gossec 2020);*
- *American College of Rheumatology, Spondylitis Association of America (AAS) i Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) (Ward 2019);*
- *American College of Rheumatology i National Psoriasis Foundation (Singh 2019);*
- *Spanish Society of Rheumatology (Torre Alonso 2018);*
- *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) i European League Against Rheumatism (EULAR) (van der Heijde 2017);*
- *British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) (Hamilton 2017).*

W opisie pominięto wytyczne opublikowane przez krajowe towarzystwa medyczne z Meksyku, Brazylii, Tajwanu i Arabii Saudyjskiej, uznając je za nieodnoszące się do europejskiej praktyki klinicznej.

Odnaleziono również zapowiedź aktualizacji wytycznych *British Society for Rheumatology* dotyczących leczenia ŁZS z zastosowaniem tsDMARDs i bDMARDs (*Tillett 2021*) oraz niezaakceptowany jeszcze draft wytycznych (*Tillett 2022*), dla którego konsultacje potrwać do 5 marca 2022 r.

Ponadto w publikacji *Tłustochowicz 2016* zaprezentowano zalecenia krajowe dotyczące terapii u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów oparte o wytyczne EULAR z 2015 r. W związku z opracowaniem przez EULAR nowszych wytycznych klinicznych nie przedstawiono szczegółowo treści zawartych w publikacji *Tłustochowicz 2016*.

Data ostatniego wyszukiwania: 1 marca 2022 r.

2.10.1.1 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.10.1.1.1 Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

Odnaleziono wytyczne *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) wskazujące, że leczenie chorych na ŁZS powinno być zindywidualizowane i w pierwszej kolejności obejmować ocenę lokalizacji zmian i stopnia zajęcia. Wybrane leczenie powinno dotyczyć tyłu zajętych obszarów, ile to jest możliwe. Należy je dobierać uwzględniając choroby i schorzenia współistniejące (*Coates 2021*). W poniższej tabeli zebrano zalecane terapie. Terapie **wyróżnione** określono jako silne rekomendowane, a pozostałe wymienione jako rekomendowane warunkowo.

Tabela 18. Leczenie ŁZS zalecane wytycznymi GRAPPA (*Coates 2021*).

Postać ŁZS	Rekomendowane terapie
obwodowa	<ul style="list-style-type: none"> • csDMARDs lub NLPZ + IAI kortykosteroidy (jeśli wskazane) lub alternatywnie leczenie biologiczne (TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL23i) lub JAKi, PDE4i; • w przypadku nieskuteczności csDMARDs zalecane jest leczenie biologiczne (TNFi/ IL-12/23i / lub IL-17i, IL23i) lub JAKi/ PDE4i; • w dalszej kolejności zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i lub IL-17i, IL23i lub JAKi/ PDE4i;
osiowa	<ul style="list-style-type: none"> • fizjoterapia oraz NLPZ lub NLPZ lub alternatywnie TNFi/ IL-17i/ JAKi • w przypadku nieskuteczności NLPZ zalecane są TNFi/ IL-17i/ JAKi • w dalszej kolejności zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-17i/ JAKi
z zapaleniem przyczepów ścięgniastych	<ul style="list-style-type: none"> • fizjoterapia lub NLPZ lub alternatywnie MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i • w przypadku nieskuteczności NLPZ zalecane są MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i • w dalszej kolejności zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i
z zapaleniem stawów palców	<ul style="list-style-type: none"> • IAI kortykosteroidy (jeśli wskazane) lub alternatywnie NLPZ lub MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i • w przypadku nieskuteczności NLPZ zalecane są MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i • w dalszej kolejności zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i
ze zmianami skórnymi	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie miejscowe i fototerapia (jeśli wskazane) lub leczenie miejscowe (leczenie keratynolityczne, steroidy, analogi witaminy D, emolienty, inhibitory kalcyneuryny) lub alternatywnie fototerapia lub csDMARDs/ TNFi/ IL-12/23i/ IL-17i/ IL23i/ JAKi/ PDE4i

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Postać ŁZS	Rekomendowane terapie
ze zmianami w obrębie paznokci	<ul style="list-style-type: none"> w dalszej kolejności zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i/ IL-17i/ IL23i/ JAKi/ PDE4i TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub PDE4i lub alternatywnie leczenie miejscowe, leczenie laserowe, csDMARDs, acytretyna, JAKi w dalszej kolejności zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub PDE4i

csDMARDs – konwencjonalne (niebiologiczne) leki modyfikujące przebieg choroby; IAI – podanie do wnętrza zajętego stawu; IL-12/23i – inhibitor interleukin 12/23; IL-17i – inhibitor interleukiny 17; IL23i – inhibitor interleukiny 23; JAKi – inhibitory kinaz janusowych; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; MTX – metotreksat; PDE4i – inhibitor fosfodiesterazy 4; TNFi – inhibitory TNF.

2.10.1.1.2 Italian Society for Rheumatology (SIR)

W zaleceniach *Italian Society for Rheumatology* (ISR) dotyczących postępowania u chorych z postacią osiową ŁZS wskazano, że leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wcześniej zdefiniowanym i zindywidualizowanym celem, który musi być oparty na wspólnej decyzji pacjenta i reumatologa. Celem leczenia powinno być uzyskanie remisji klinicznej/nieaktywnej choroby układu mięśniowo-szkieletowego i braku aktywności objawów pozastawowych. Gdy cel zostanie osiągnięty, należy dążyć do utrzymania tego stanu przez cały czas trwania choroby (5, D) (*Manara 2021*).

Pacjenci z osiową postacią ŁZS i dominującym zajęciem osiowym, jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu powinni mieć zastosowane NLPZ w najniższej skutecznej dawce. Jeśli NLPZ przyjmowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2 tygodnie nie zapewnia wystarczającej ulgi w bólu, należy rozważyć zmianę na inny NLPZ. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągłe ich stosowanie niż stosowanie “na żądanie” (1, A). Pacjenci z chorobą osiową nie powinni być leczeni glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (1, B). W przypadku izolowanego czynnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, pomimo leczenia NLPZ, można rozważyć wstrzyknięcia glikokortykosteroidów w miejsce zapalenia mięśniowo-szkieletowego (5, D). Pacjenci z czysto osiową chorobą nie powinni być leczeni csDMARDs (1, B) (*Manara 2021*).

U pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia NLPZ należy rozważyć bDMARDs (1, A). Jako pierwszą linię bDMARD można zastosować TNFi lub IL-17i. Wybór leczenia powinien uwzględniać stany towarzyszące, takie jak objawy pozastawowe (5, D). U pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na pierwszy z zastosowanych bDMARD, preferowane jest leczenie inną klasą bDMARD (TNFi lub IL-17i) zamiast zastosowanie cząsteczki o tym samym mechanizmie działania. U pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na pierwszy z zastosowanych bDMARD można rozważyć leczenie inną cząsteczką o tym samym mechanizmie działania (5, D). U pacjentów ze stabilną postacią osiową

ŁZS leczonych bDMARD, może być preferowane leczenie “na żądanie” NLPZ niż ich ciągle stosowanie. U osób otrzymujących leczenie bDMARD i NLPZ kontynuacja leczenia samym bDMARD może być preferowana w stosunku do kontynuacji obu terapii (1, B). U pacjentów otrzymujących leczenie bDMARD nie zaleca się przerywania leczenia bDMARD, natomiast można rozważyć zmniejszenie dawki bDMARD (1, B) (*Manara 2021*).

U pacjentów ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem stawów obwodowych pomimo leczenia NLPZ można zastosować leczenie miejscowo podawanymi glikokortykosteroidami (5, D). Sulfasalazynę (1, A) lub metotreksat (2, B) należy rozważyć u pacjentów ze stabilną chorobą osiową i wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych pomimo leczenia NLPZ i miejscowo podawanymi glikokortykosteroidami (*Manara 2021*).

U pacjentów ze stabilną chorobą osiową i czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych pomimo leczenia NLPZ można zastosować leczenie miejscowo podawanymi glikokortykosteroidami. Należy unikać podania zastrzykowi okołoscięgowych do ścięgna Achillesa, rzepki i mięśnia czworogłowego (5, D) (*Manara 2021*).

U pacjentów z osiową postacią ŁZS i ostrym zapaleniem błony naczyniowej zaleca się postępowanie wielodyscyplinarne we współpracy z okulisty w celu zmniejszenia nasilenia, czasu trwania lub powikłań (5, D). W tej grupie pacjentów preferuje się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi TNFi zamiast leczenia innymi lekami biologicznymi (3, C) (*Manara 2021*).

U pacjentów z osiową postacią ŁZS i aktywną chorobą zapalną jelit zaleca się skierowanie do gastroenterologa w celu jej leczenia (5, D). U pacjentów z osiową postacią ŁZS i nieaktywną chorobą zapalną jelit nie zaleca się żadnego konkretnego NLPZ, ponieważ preferowany jest ich wybór w celu zmniejszenia ryzyka nasilenia objawów choroby zapalnej jelit (5, D). W tej grupie chorych warunkowo zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi TNFi zamiast leczenia innymi lekami biologicznymi (3, C) (*Manara 2021*).

2.10.1.1.3 *European League Against Rheumatism (EULAR)*

Opracowane w 2019 r. wytyczne *European League Against Rheumatism (EULAR)* wskazują, iż w celu złagodzenia dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego chorym należy podawać NLPZ (1b, A). Jako leczenie pomocnicze można stosować glikokortykosteroidy IAI (3b, C); leczenie glikokortykosteroidami systemowymi w najniższej dawce efektywnej również może być rozważone (4, C). U chorych z zapaleniem w obrębie wielu stawów należy niezwłocznie zastosować csDMARDs (1b, B); metotreksat

jest preferowany u pacjentów ze zmianami skórными (5, B). U chorych zapaleniem w obrębie jednego stawu lub zapaleniem nielicznostawowym (*oligoarthritis*), zwłaszcza u osób z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi tj. uszkodzeniami strukturalnymi, wysokim hematokrytem/stężeniem białka C-reaktywnego, z zapaleniem stawów palców lub ze zmianami w obrębie paznokci również należy rozważyć csDMARDs (4, C). U pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć ostrożne zmniejszanie dawek DMARDs (4, C) (*Gossec 2020*).

U chorych z obwodowym ŁZS i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym csDMARDs należy rozpocząć leczenie bDMARDs (1b, B); IL-17i lub IL-12/23i są preferowane u pacjentów ze zmianami skórными (1b, B). U chorych z obwodowym ŁZS i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym csDMARDs oraz co najmniej jeden bDMARDs lub jeśli leczenie bDMARDs nie jest możliwe można rozważyć stosowanie JAKi (1b, B). U pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie przynajmniej jednym csDMARDs, u których niemożliwe jest zastosowanie bDMARDs i JAKi należy rozważyć PDE4i (1b, B). U chorych z jednoznacznym brakiem odpowiedzi oraz z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub glikokortykosteroidy IAI można rozważyć leczenie bDMARDs (1b, B). U chorych z dominującym w obrazie choroby zajęciem osiowym z chorobą aktywną i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ należy rozważyć leczenie bDMARDs – TNFi; u pacjentów ze zmianami skórными preferowane są IL-17i (1b, B). U chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją bDMARDs należy rozważyć zmianę leczenia na inne bDMARDs (1b, B), w tym na lek z tej samej klasy (4, C) (*Gossec 2020*).

2.10.1.1.4 *American College of Rheumatology, Spondylitis Association of America i Spondyloarthritis Research and Treatment Network*

W dokumencie opracowanym w 2019 r. przez *American College of Rheumatology, Spondylitis Association of America i Spondyloarthritis Research and Treatment Network* dotyczącym leczenia chorych z postacią osiową ŁZS wskazano, że w przypadku dorosłych pacjentów z aktywną chorobą zdecydowanie zaleca się leczenie NLPZ zamiast braku leczenia NLPZ (jakość dowodów niska). Warunkowo zaleca się ciągłe leczenie NLPZ zamiast leczenia NLPZ „na żądanie” (jakość dowodów niska do umiarkowanej); przy czym nie zaleca się żadnego konkretnego NLPZ jako preferowanego wyboru (jakość dowodów niska do umiarkowanej) (*Ward 2019*).

U osób dorosłych z aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia NLPZ warunkowo rekomenduje się leczenie sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynib bez leczenia tymi lekami. Sulfasalazyna lub

metotreksat powinny być rozważane wyłącznie u pacjentów z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy TNFi nie są dostępne (jakość dowodów bardzo niska do umiarkowanej). U osób dorosłych z aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie TNFi zamiast leczenia tofacytynibem (jakość dowodów bardzo niska). Nie zaleca się żadnego konkretnego TNFi jako preferowanego wyboru (jakość dowodów umiarkowana). Zaleca się zastosowanie leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem w porównaniu do braku ich zastosowania (jakość dowodów wysoka). Warunkowo zaleca się leczenie TNFi zamiast leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem (jakość dowodów bardzo niska) oraz leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem w stosunku do leczenia tofacytynibem (jakość dowodów bardzo niska) (*Ward 2019*).

U osób dorosłych aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia NLPZ i z przeciwwskazaniami do TNFi, warunkowo zaleca się leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem (jakość dowodów niska) (*Ward 2019*).

U osób dorosłych aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia pierwszym zastosowanym TNFi i pierwotnym brakiem odpowiedzi na TNFi, warunkowo rekomenduje się leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem w porównaniu z leczeniem innym TNFi (jakość dowodów bardzo niska). U osób dorosłych aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia pierwszym zastosowanym TNFi i wtórnym brakiem odpowiedzi na TNFi, warunkowo rekomenduje się leczenie innym TNFi w porównaniu z leczeniem lekiem biologicznym innym niż TNFi (jakość dowodów bardzo niska). W tych grupach chorych zdecydowanie odradza się zmianę na pierwszego zastosowanego TNFi na lek biopodobny (jakość dowodów bardzo niska), warunkowo odradza się dodawanie sulfasalazyny lub metotreksatu na rzecz leczenia nowym lekiem biologicznym (jakość dowodów bardzo niska) oraz zdecydowanie odradza się leczenie glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (jakość dowodów bardzo niska). U osób dorosłych otrzymujących leczenie TNFi warunkowo odradza się jednoczesne leczenie małymi dawkami metotreksatu (jakość dowodów niska) (*Ward 2019*).

U osób dorosłych z izolowanym czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo rekomenduje się leczenie miejscowo podawanymi glikokortykosteroidami podawanymi pozajelitowo w porównaniu z brakiem leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami (jakość dowodów bardzo niska) (*Ward 2019*).

U dorosłych ze stabilną chorobą osiową i czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie miejscowo podawanych glikokortykosteroidów

pozajelitowych zamiast braku leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami. Należy unikać ostrzykiwania ścięgien ścięgna Achillesa, rzepek i mięśnia czworogłowego uda (jakość dowodów bardzo niska). U dorosłych ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem stawów obwodowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie miejscowo podawanych glikokortykosteroidów do podawania pozajelitowego zamiast braku leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami (jakość dowodów bardzo niska) (Ward 2019).

2.10.1.1.5 *American College of Rheumatology i National Psoriasis Foundation*

Zalecenia *American College of Rheumatology* i *National Psoriasis Foundation* opracowane w 2018 r. wskazują, że u chorych z aktywnym ŁZS należy stosować strategię leczenia *treat-to-target*. Wyjątek stanowią sytuacje, kiedy w ocenie lekarza prowadzącego zwiększa to ryzyko wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zwiększenia kosztów leczenia lub obciążenia chorego [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska] (Singh 2019).

W populacji chorych z aktywnym ŁZS wcześniej nieleczonych, w tym nieleczonych OSMs (z ang. *oral small molecules*; tj. metotreksatem [MTX], sulfalazyną [SSZ], cyklosporyną [CSA], leflunomidem [LEF], apremilastem [APR]) leczenie TNFi jest preferowane zamiast OSMs. OSMs mogą być stosowane zamiast TNFi u chorych na nie ciężką postać ŁZS i bez ciężkiej łuszczycy, u chorych preferujących leczenie doustne lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii TNFi (w tym zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi zakażeniami w wywiadzie, nawracającymi zakażeniami lub chorobami demielinizacyjnymi) [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]. Rekomendowane jest również stosowanie TNFi lub OSMs zamiast leczenia IL-17i lub IL17/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. Leczenie IL-17i lub IL17/23i zamiast TNFi może być zastosowane u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi i zamiast OSMs u chorych z ciężką postacią ŁZS lub łuszczycy. Zastosowanie MTX zamiast NLPZ jest rekomendowane u chorych wcześniej nieleczonych z aktywnym ŁZS [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. NLPZ mogą być stosowane zamiast MTX po uwzględnieniu potencjalnych przeciwwskazań do leczenia i rozważeniu profilu bezpieczeństwa tej terapii u chorych bez objawów ciężkiego ŁZS lub łuszczycy oraz u chorych obarczonych ryzykiem hepatotoksyczności. Rekomendowane jest zastosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. IL-12/23i mogą być zastosowane u chorych z współwystępującą chorobą zapalną jelit (IBD, z ang. *inflammatory bowel disease*) lub pacjentów wymagających rzadszych podań leku (Singh 2019).

W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS z dominującym zapaleniem przyczepów ścięgniętych wcześniej nieleczonych OSMs [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] zaleca się stosowanie TNFi zamiast OSMs. Apremilast może być rozważony u chorych preferujących leczenie doustne lub z przeciwwskazaniami do TNFi. Doustne NLPZ są zalecane zamiast OSMs z wyjątkiem pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, chorobą wrzodową, chorobą nerek (lub upośledzeniem ich funkcjonowania) lub ciężką łuszczycą lub ŁZS; w ich przypadku można podać apremilast. Tofacytynib jest zalecane zamiast apremilastu. Apremilast można stosować zamiast tofacytynibu u pacjentów z nawracającymi zakażeniami (Singh 2019).

U pacjentów z aktywnym ŁZS z współistniejącym aktywnym IBD, którzy nie otrzymywali OSM lub leków biologicznych zaleca się stosowanie TNFi (z wyłączeniem etanerceptu) zamiast OSM. Można rozważyć stosowanie OSM u pacjentów bez ciężkiego ŁZS, którzy preferują terapię doustną lub mają przeciwwskazania do TNFi [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska] (Singh 2019).

U pacjentów z aktywnym ŁZS, którzy nie otrzymywali OSM lub leków biologicznych z współistniejącą cukrzycą zaleca się stosowanie OSM innych niż MTX zamiast TNFi, z wyjątkiem pacjentów z ciężką łuszczycą lub ŁZS przy dobrze kontrolowanej cukrzycy, gdzie można stosować TNFi [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska] (Singh 2019).

U pacjentów z aktywnym ŁZS, którzy nie otrzymywali OSM lub leków biologicznych i częstymi ciężkimi zakażeniami zaleca się stosowanie OSM zamiast TNFi [rekomendacja silna, jakość dowodów umiarkowana] lub IL-12/23i lub IL-17i zamiast TNFi [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska] (Singh 2019).

W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia OSMs należy zmienić leczenie na TNFi, IL-17i lub IL-12/23i zamiast zmieniać leczenie na inne OSM. Inny OSM może zostać zastosowany u pacjentów, którzy preferują leczenie doustne, u chorych na nie ciężką postać ŁZS i bez ciężkiej łuszczycy. OSM mogą być stosowane zamiast TNFi również w przypadku przeciwwskazań do zastosowania TNFi. Rekomenduje się leczenie TNFi zamiast IL-17i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów umiarkowana], IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów umiarkowana], abataceptu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska] lub tofacytynibu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]. Zaleca się stosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów umiarkowana], abataceptu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska] lub tofacytynibu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska] i stosowanie IL-12/23i zamiast abataceptu lub tofacytynibu. W przypadku

pacjentów z przeciwwskazaniami do TNFi można zastosować IL-12/23i, IL-17i, abatacept lub tofacytynib. U chorych z ciężką łuszczycą IL-12/23i lub IL-17i mogą być stosowane zamiast TNFi. Tofacytynib zamiast TNFi może być oferowany chorym preferującym podanie doustne, którzy nie mają ciężkiej łuszczycy. Zaleca się, aby zmieniać OSM na inny zamiast dodawać inny OSM do aktualnego leczenia (z wyjątkiem stosowania apremilastu). Dodanie innego OSM (z wyjątkiem apremilastu) do obecnego leczenia może być rozważane, jeśli u chorego odnotowano częściową odpowiedź na leczenie obecnym OSM [rekomen-dacja warunkowa, jakość dowodów niska]. Dodanie apremilastu do obecnie stosowanego OSM jest za-lecane, zamiast przełączenia na monoterapię apremilastem [rekomen-dacja warunkowa, jakość dowo-dów niska]. Monoterapia apremilastem zamiast leczenia skojarzonego OSM i tym lekiem może być roz-ważana u chorych z działaniami niepożądanymi po obecnym leczeniu OSM. Rekomenduje się stosowa-nie leków biologicznych w monoterapii zamiast ich skojarzenia z MTX [rekomen-dacja warunkowa, jakość dowodów niska]. W trakcie zmiany leczenia na monoterapię lekiem biologicznym możliwe jest całkowite zaprzestanie podawania OSM lub stopniowe zmniejszanie jego dawki. Lek biologiczny w skojarzeniu z MTX może być stosowany u chorych z ciężką łuszczycą, odpowiedzią częściową na leczenie MTX lub współwystępującymi łuszczycowym zapaleniem błony naczyniowej oka lub u chorych otrzymujących le-czenie przeciwciałami monoklonalnymi TNFi, zwłaszcza infliksymabem lub adalimumabem, w celu spo-wolnienia rozwoju przeciwciał przeciwleukowych (Singh 2019).

W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia TNFi w monoterapii zaleca się zmianę leczenia na inny TNFi stosowany w monoterapii, zamiast zmiany leczenia na IL-12/23i, IL-17i, abatacept, tofacytynib lub dodanie MTX do obecnie stosowanego TNFi. IL-12/23i, IL-17i, abatacept, tofacytynib zamiast TNFi mogą być zastosowane w przypadku pierwotnego niepowodzenia leczenia TNFi lub ciężkich zda-rzeń niepożądanych podczas terapii TNFi. IL-12/23i lub IL-17i zamiast TNFi mogą być stosowane u cho-rych z ciężką łuszczycą. Abatacept zamiast TNFi u chorych z nawracającymi lub ciężkimi zakażeniami bez ciężkiej łuszczycy, a tofacytynib zamiast TNFi zalecany jest jako opcja leczenia u chorych preferujących leczenie doustne. Preferowane jest stosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i, abataceptu, tofacytynibu i IL-12/23i zamiast abataceptu, tofacytynibu. Stosowanie IL-12/23i zamiast IL-17i może być rozważone u chorych z współwystępującą IBD lub pacjentów wymagających rzadszych podań leku. Abatacept zamiast IL-17i i IL-12/23i może być rozważony u chorych z nawracającymi lub poważnymi zakażeniami. Tofacytynib zamiast IL-17i może być rozważony u chorych preferujących leczenie doustne lub z nawracającymi zakażeniami *Candida* w wywiadzie, a zamiast IL-12/23i u chorych preferujących leczenie doustne. Każdy z leków biologicznych w monoterapii (TNFi, IL-17i, IL-12/23i) jest preferowany zamiast jego skojarzenia

z MTX. Leczenie skojarzone może być rozważane u pacjentów z ciężką łuszczycą, odpowiedzią częściową na leczenie MTX oraz z współwystępującymi łuszczycowym zapaleniem błony naczyniowej oka lub jeśli obecnie stosowanym TNFi jest adalimumab lub infliksymab (*Singh 2019*).

W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia IL-17i [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] zaleca się zmianę leczenia na TNFi, zamiast na IL-12/23i, dodania MTX lub zmiany leczenia na inny IL-17i. Zmiana leczenia na IL-12/23i może być rozważana u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. Stosowanie innego IL-17i można rozważyć u pacjentów z wtórnym brakiem powodzenia leczenia IL-17i, ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. Dodanie MTX może być korzystne u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie IL-17i (*Singh 2019*).

W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia IL-12/23i [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] również zaleca się zmianę leczenia na TNFi zamiast dodania MTX lub zmiany na IL-17i. Zmiana na IL-17i można rozważyć u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. Dodanie MTX może być korzystne u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie lub w przypadku przeciwwskazań do TNFi (*Singh 2019*).

W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS z łuszczycowym zapaleniem stawów kręgosłupa/postacią osiową pomimo leczenia NLPZ [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] zaleca się stosowanie TNFi zamiast IL-17i lub IL-12/23i i IL-17i zamiast IL-12/23i. IL-17i mogą być stosowane u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi (*Singh 2019*).

W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS z dominującym zapaleniem przyczepów ścięgniętych pomimo leczenia OSM (stosowanego w innych objawach ŁZS) [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów niska] zalecane jest stosowanie TNFi, IL-17i lub IL-12/23i zamiast przejścia na inny OSM. Apremilast można stosować u pacjentów preferujących terapię doustną lub którzy mają nawracające zakażenia lub przeciwwskazania do TNFi. TNFi jest zalecany zamiast IL-17i lub IL-12/23i. IL-17i lub IL-12/23i zamiast TNFi można rozważyć u pacjentów z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. Zalecana się stosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i. IL-12/23i zamiast TNFi można rozważyć u pacjentów preferujących rzadszą częstotliwość podawania leku, a zamiast IL-17i u pacjentów ze współistniejącym IBD lub preferujących rzadsze podawanie leków (*Singh 2019*).

W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS i współistniejące aktywne IBD pomimo leczenia OSM zaleca się TNFi lub IL-12/23i zamiast IL-17i [rekomendacja silna, jakość dowodów umiarkowana], a TNFi zamiast rozpuszczalnego receptora biologicznego TNFi (etanerceptu) [rekomendacja silna, jakość dowodów umiarkowana]. TNFi jest zalecany zamiast IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. IL-12/23i można stosować zamiast TNFi u pacjentów z przeciwwskazania do TNFi lub preferujący rzadsze podawanie leków (Singh 2019).

2.10.1.1.6 Spanish Society of Rheumatology

Eksperti *Spanish Society of Rheumatology* w wydanych w 2018 r. zaleceniach wskazują, że u chorych na ŁZS konieczne jest wczesne wdrożenie leczenia csDMARDs, zwłaszcza u pacjentów obciążonych wyjściowo niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi [D, 4]. W 1. linii leczenia aktywnego ŁZS rekomenduje się stosowanie csDMARDs: MTX, LEF, SSZ [C, 2b]. MTX stanowi opcję pierwszego wyboru z uwagi na jednoczesny wpływ na objawy ŁZS i łuszczycy [D, 4]. Apremilast jest zalecany w leczeniu obwodowej postaci ŁZS po niepowodzeniu leczenia csDMARDs lub jego nietolerancji [C, 2b]. Leczenie biologiczne jest zalecane chorym z obwodową postacią ŁZS opornym na leczenie przynajmniej jednym csDMARDs [A, 1b] oraz w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z csDMARDs wszystkim chorym z obwodową postacią ŁZS [C, 2b]. U chorych z obwodową postacią ŁZS po niepowodzeniu leczenia TNFi (w dalszej części wytycznych jako TNFi wymienia się adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab) zaleca się stosowanie innego bDMARDs, w tym innego TNFi lub IL-12/23i (ustekinumab) lub IL-17i (sekukinumab) [B, 1b/2b]. Apremilast jest rekomendowany u pacjentów z dominującym zapaleniem przyczepów ścięgniętych opornym na leczenie NLPZ oraz leczenie miejscowe oraz u chorych ze zmianami w obrębie palców opornymi na leczenie NLPZ i glikokortykosteroidami IAI [w obu przypadkach C, 2b]. TNFi lub IL-17i są zalecane chorym z dominującą postacią osiową opornym na leczenie NLPZ [C, 2b] (Torre Alonso 2018).

2.10.1.1.7 Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) i European League Against Rheumatism (EULAR)

Wspólne wytyczne *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* i *European League Against Rheumatism (EULAR)* dotyczące leczenia chorych z postacią osiową ŁZS zostały opracowane w 2016 r. (van der Heijde 2017).

Zaleca się, aby pacjenci cierpiący na ból i sztywność stosowali NLPZ do maksymalnej zarejestrowanej dawki jako lek pierwszego rzutu. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągłe stosowanie, jeśli objawy mają także inne objawy (1a, A). Zastosowanie leków przeciwbólowych, takich jak paracetamol i leki opioidowe można rozważyć w przypadku bólu resztkowego, jeśli wcześniejsze leczenie nie powiodło się, jest przeciwwskazane i/lub źle tolerowane (5, D). Można rozważyć wstrzyknięcia glikokortykoidów w miejsce zapalenia mięśniowo-szkieletowego (2, B), przy czym pacjenci z postacią osiową nie powinni być długotrwale leczeni glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (5, D). Pacjenci z czysto osiową postacią ŁZS zwykle nie powinni być leczeni csDMARD; sulfasalazynę można rozważyć u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów (1a, A) (*van der Heijde 2017*).

Zastosowanie bDMARDs należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia (2, B). Warunkami do rozpoczęcia leczenia bDMARDs są :

- postać osiowa ŁZS zdiagnozowana przez lekarza reumatologa,
- podwyższone CRP i/lub dodatni wynik badania MRI i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzone radiograficznie (warunek obowiązkowy dla chorych kwalifikowanych do leczenia infliksymabem i IL17i),
- niepowodzenie leczenia standardowego:
 - wszyscy pacjenci: ≥ 2 NLPZ w ciągu 4 tygodni (łącznie);
 - pacjenci z dominującą manifestacją obwodową: jedno miejscowe podanie steroidów jeśli było konieczne lub zastosowanie sulfasalazyny;
- wysoka aktywność choroby: ASDAS $\geq 2,1$ lub BASDAI ≥ 4 ,
- pozytywna opinia lekarza reumatologa (*van der Heijde 2017*).

Jak zaznaczono w wytycznych w ramach praktyki klinicznej w momencie ich tworzenia terapia rozpoczyna była od TNFi (1a – TNFi; 1b – IL-17i). W przypadku niepowodzenia terapii TNFi należy rozważyć przejście na inną terapię TNFi (2, B) lub IL-17i (1b, A). Jeśli pacjent jest w trwałej remisji, można rozważyć zmniejszenie dawki bDMARD (2, B) (*van der Heijde 2017*).

2.10.1.1.8 *British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)*

Eksperti *British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)* w opublikowanych w 2017 r. zaleceniach dotyczących leczenia pacjentów z postacią osiową ŁZS wskazują,

że należy rozważyć terapię anty-TNF u pacjentów z aktywną postacią choroby (LOE 1+; siła zalecenia B). W opinii ekspertów, dowody naukowe dostępne w momencie tworzenia wytycznych były niewystarczające by rekomendować stosowanie innych leków biologicznych (LOE 1+; siła zalecenia B) (*Hamilton 2017*).

Aktywna choroba została zdefiniowana jako BASDAI i ocena bólu w skali VAS ≥ 4 pomimo zastosowanego leczenia standardowego (LOE 1+; siła zalecenia B). Pomiar BASDAI powinien być wykonany dwukrotnie w odstępie co najmniej 4 tygodni (LOE 2+; siła zalecenia C). Pacjenci z aktywną chorobą, którzy się nie spotykają zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa powinni mieć również dodatni wynik MRI i/lub podwyższony CRP. Lekarze przepisujący leczenie powinni być pewni, że pogorszenie objawów, zmiany radiologiczne i podwyższone markery stanu zapalnego są spowodowane postacią osiową ŁZS, a nie innymi patologiami, tj. nowotwór złośliwy lub infekcja (LOE 1+; siła zalecenia B) (*Hamilton 2017*).

Przy wyborze TNFi należy wziąć pod uwagę objawy pozastawowe i preferencje pacjenta (LOE 4; siła zalecenia D). W przypadku niepowodzenia terapii TNFi z powodu nieskuteczności lub występujących zdarzeń niepożądanych, należy zastosować alternatywny środek anty-TNF (LOE 2+; siła zalecenia C) (*Hamilton 2017*).

2.10.1.2 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono osiem dokumentów zawierające wytyczne zagranicznych towarzystw medycznych, z których najstarszy pochodził z 2017 r. Odnaleziono także publikację *Tłustochowicz 2016*, w której zaprezentowano zalecenia krajowe dotyczące terapii u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów oparte o wytyczne EULAR z 2015 r. W związku z opracowaniem przez EULAR nowszych wytycznych klinicznych (*Gossec 2020*) nie przedstawiono szczegółowo treści zawartych w publikacji *Tłustochowicz 2016*. W opisie pominięto wytyczne opublikowane przez krajowe towarzystwa medyczne z Meksyku, Tajwanu i Arabii Saudyjskiej, uznając je za nieodnoszące się do europejskiej praktyki klinicznej.

Zgodnie z zaleceniami leczenie biologiczne należy rozpoczynać po niepowodzeniu terapii csDMARDs lub NLPZ. Leczeniem pierwszego wyboru są bDMARDs – TNFi (*Coates 2021, Manara 2021, Gossec 2020, Singh 2019, Torre Alonso 2018, Ward 2019, van der Heijde 2017, Hamilton 2017*) lub **IL23i** (*Coates 2021*) lub IL-17i (*Coates 2021, Manara 2021, Gossec 2020, Singh 2019, Torre Alonso 2018*) lub IL-12/23i (*Coates 2021, Gossec 2020, Singh 2019, Torre Alonso 2018*). Jako alternatywne dla niektórych grup chorych

wskazywane leki syntetyczne (tsDMARDs) – JAKi (*Coates 2021, Gossec 2020*) i PDE4i (*Coates 2021, Gossec 2020*).

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 19. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych leczenia ŁZS.

Towarzystwo, rok opracowania [kraj/region], (publikacja)	Leczenie I rzutu	Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu
<p><i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, 2020, wytyczne międzynarodowe (Coates 2021)¹</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> postać obwodowa – csDMARDs lub NLPZ + IAI kortykosteroidy (jeśli wskazane) lub alternatywnie leczenie biologiczne (TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL23i) lub JAKi, PDE4i; postać osiowa – fizjoterapia oraz NLPZ lub NLPZ lub alternatywnie TNFi/ IL-17i/ JAKi postać z zapaleniem przyczepów ścięgniętych – fizjoterapia lub NLPZ lub alternatywnie MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i postać z zapaleniem stawów palców – IAI kortykosteroidy (jeśli wskazane) lub alternatywnie NLPZ lub MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i postać ze zmianami skórnymi – leczenie miejscowe i fototerapia (jeśli wskazane) lub leczenie miejscowe (leczenie keratynolityczne, steroidy, analogi witaminy D, emolienty, inhibitory kalcyneuryny) lub alternatywnie fototerapia lub csDMARDs/ TNFi/ IL-12/23i/ IL-17i/ IL23i/ JAKi/ PDE4i postać ze zmianami w obrębie paznokci – TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub PDE4i lub alternatywnie leczenie miejscowe, leczenie laserowe, csDMARDs, acytretyna, JAKi 	<ul style="list-style-type: none"> postać obwodowa – w przypadku nieskuteczności csDMARDs zalecane jest leczenie biologiczne (TNFi/ IL-12/23i / lub IL-17i, IL23i) lub JAKi/ PDE4i; w kolejnych liniach zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i lub IL-17i, IL23i lub JAKi/ PDE4i; postać osiowa – w przypadku nieskuteczności NLPZ zalecane są TNFi/ IL-17i/ JAKi, w kolejnych liniach zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-17i/ JAKi postać z zapaleniem przyczepów ścięgniętych – w przypadku nieskuteczności NLPZ zalecane są MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i; w kolejnych liniach zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i postać z zapaleniem stawów palców – w przypadku nieskuteczności NLPZ zalecane są MTX/ TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i; w kolejnych liniach zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i postać ze zmianami skórnymi-w kolejnych liniach zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i/ IL-17i/ IL23i/ JAKi/ PDE4i postać ze zmianami w obrębie paznokci – w kolejnych liniach zaleca się zmianę leków biologicznych na inne spośród TNFi/ IL-12/23i / IL-17i/ IL23i lub JAKi/ PDE4i
<p><i>Italian Society for Rheumatology (ISR), Włochy, (Manara 2021)</i></p>	<p><u>Wszystkie zalecenia dotyczą pacjentów z postacią osiową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z dominującym zajęciem osiowym, jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu powinni mieć zastosowane NLPZ w najniższej skutecznej dawce. Jeśli NLPZ przyjmowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2 tygodnie nie zapewnia wystarczającej ulgi w bólu, należy rozważyć zmianę na inny NLPZ. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągłe ich stosowanie niż stosowanie “na żądanie” (1, A). Pacjenci z chorobą osiową nie powinni 	<p><u>Wszystkie zalecenia dotyczą pacjentów z postacią osiową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia NLPZ należy rozważyć bDMARDs (1, A). Jako pierwszą linię bDMARD można zastosować TNFi lub IL-17i. Wybór leczenia powinien uwzględniać stany towarzyszące, takie jak objawy pozastawowe (5, D). U pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na pierwszy z zastosowanych bDMARD, preferowane jest leczenie inną klasą bDMARD (TNFi lub IL-

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Towarzystwo, rok opracowania [kraj/region], (publikacja)	Leczenie I rzutu	Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu
	<p>być leczeni glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (1, B). W przypadku izolowanego czynnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, pomimo leczenia NLPZ, można rozważyć wstrzyknięcia glikokortykosteroidów w miejsce zapalenia mięśniowo-szkieletowego (5, D). Pacjenci z czysto osiową chorobą nie powinni być leczeni csDMARDs (1, B)</p>	<p>17i) zamiast zastosowanie cząsteczki o tym samym mechanizmie działania. U pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na pierwszy z zastosowanych bDMARD można rozważyć leczenie inną cząsteczką o tym samym mechanizmie działania (5, D).</p>
<p><i>European League Against Rheumatism, 2020, Europa, (Gossec 2020)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • W celu złagodzenia dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego chorym należy podawać NSAIDs (1b, A). Jako leczenie pomocnicze można stosować glikokortykosteroidy IAI (3b, C); leczenie glikokortykosteroidami systemowymi w najniższej dawce efektywnej również może być rozważone (4, C). • U chorych z zapaleniem w obrębie wielu stawów należy niezwłocznie zastosować csDMARDs (1b, B); metotreksat jest preferowany u pacjentów ze zmianami skórnymi (5, B). • U chorych zapaleniem w obrębie jednego stawu lub zapaleniem nielicznostawowym (<i>oligoarthritis</i>), zwłaszcza u osób z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi tj. uszkodzeniami strukturalnymi, wysokim hematokrytem/stężeniem białka C-reaktywnego, z zapaleniem stawów palców lub ze zmianami w obrębie paznokci również należy rozważyć csDMARDs (4, C). • U pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć ostrożne zmniejszanie dawek DMARDs (4, C). 	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych z obwodowym ŁZS i <u>nieadekwatną odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym csDMARDs</u> należy rozpocząć leczenie bDMARDs (1b, B); IL-17i lub IL-12/23i są preferowane u pacjentów ze zmianami skórnymi (1b, B). • U chorych z obwodowym ŁZS i <u>nieadekwatną odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym csDMARDs oraz co najmniej jeden bDMARDs lub jeśli leczenie bDMARDs nie jest możliwe</u> można rozważyć stosowanie JAKi (1b, B). • U pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby i <u>nieadekwatną odpowiedzią na leczenie przynajmniej jednym csDMARDs</u>, u których niemożliwe jest zastosowanie bDMARDs i JAKi należy rozważyć PDE4i (1b, B). • U chorych z <u>jednoznacznym brakiem odpowiedzi oraz z niewystarczającą odpowiedzią na NSAIDs lub glikokortykosteroidy IAI</u> można rozważyć leczenie bDMARDs (1b, B). • U chorych z dominującym w obrazie choroby zajęciem osiowym z chorobą aktywną i <u>niewystarczającą odpowiedzią na NSAIDs</u> należy rozważyć leczenie bDMARDs – TNFi; u pacjentów ze zmianami skórnymi preferowane są IL-17i (1b, B). • U chorych z <u>nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją bDMARDs</u> należy rozważyć zmianę leczenia na inne bDMARDs (1b, B), w tym na lek z tej samej klasy (4, C).
<p><i>American College of Rheumatology, Spondylitis Association of America i Spondyloarthritis</i></p>	<p><u>Wszystkie zalecenia dotyczą pacjentów z postacią osiową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku dorosłych pacjentów z aktywną chorobą zdecydowanie zaleca się leczenie NLPZ zamiast braku leczenia NLPZ (jakość dowodów niska). Warunkowo zaleca się ciągle leczenie NLPZ zamiast leczenia NLPZ „na żądanie” (jakość dowodów niska do umiarkowanej); przy czym nie zaleca się żadnego 	<p><u>Wszystkie zalecenia dotyczą pacjentów z postacią osiową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U osób dorosłych z aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia NLPZ</u> warunkowo rekomenduje się leczenie sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynib bez leczenia tymi lekami. Sulfasalazyna lub metotreksat powinny być rozważane wyłącznie u pacjentów z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy TNFi nie są dostępne (jakość dowodów bardzo niska do

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Towarzystwo, rok opracowania [kraj/region], (publikacja)	Leczenie I rzutu	Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu
<i>Research and Treatment Network, 2019, USA (Ward 2019)</i>	konkretnego NLPZ jako preferowanego wyboru (jakość dowodów niska do umiarkowanej)	<p>umiarkowanej). U osób dorosłych z aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie TNFi zamiast leczenia tofacytynibem (jakość dowodów bardzo niska). Nie zaleca się żadnego konkretnego TNFi jako preferowanego wyboru (jakość dowodów umiarkowana). Zaleca się zastosowanie leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem w porównaniu do braku ich zastosowania (jakość dowodów wysoka). Warunkowo zaleca się leczenie TNFi zamiast leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem (jakość dowodów bardzo niska) oraz leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem w stosunku do leczenia tofacytynibem (jakość dowodów bardzo niska). U osób dorosłych aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia NLPZ i z przeciwwskazaniami do TNFi, warunkowo zaleca się leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem tofacytynibem (jakość dowodów niska);</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U osób dorosłych aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia pierwszym zastosowanym TNFi i pierwotnym brakiem odpowiedzi na TNFi, warunkowo rekomenduje się leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem w porównaniu z leczeniem innym TNFi (jakość dowodów bardzo niska). U osób dorosłych aktywną postacią osiową ŁZS pomimo leczenia pierwszym zastosowanym TNFi i wtórnym brakiem odpowiedzi na TNFi, warunkowo rekomenduje się leczenie innym TNFi w porównaniu z leczeniem lekiem biologicznym innym niż TNFi (jakość dowodów bardzo niska). W tych grupach chorych zdecydowanie odradza się zmianę na pierwszego zastosowanego TNFi na lek biopodobny (jakość dowodów bardzo niska), warunkowo odradza się dodawanie sulfasalazyny lub metotreksatu na rzecz leczenia nowym lekiem biologicznym (jakość dowodów bardzo niska) oraz zdecydowanie odradza się leczenie glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (jakość dowodów bardzo niska). U osób dorosłych otrzymujących leczenie TNFi warunkowo odradza się jednoczesne leczenie małymi dawkami metotreksatu (jakość dowodów niska);</u> • <u>U osób dorosłych z izolowanym czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo rekomenduje się leczenie miejscowo podawanymi glikokortykosteroidami podawanymi pozajelitowo w</u>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Towarzystwo, rok
opracowania
[kraj/region],
(publikacja)

Leczenie I rzutu

Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu

<p><i>American College of Rheumatology i National Psoriasis Foundation, 2018, USA (Singh 2019)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U chorych z aktywnym ŁZS wcześniej nieleczonych, w tym nieleczonych OSMs</u> leczenie TNFi jest preferowane zamiast OSMs. OSMs mogą być stosowane zamiast TNFi u chorych na nie ciężką postać ŁZS i bez ciężkiej łuszczycy, u chorych preferujących leczenie doustne lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii TNFi (w tym zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi zakażeniami w wywiadzie, nawracającymi zakażeniami lub chorobami demielinizacyjnymi) [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]. Rekomendowane jest również stosowanie TNFi lub OSMs zamiast leczenia IL-17i lub IL17/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. Leczenie IL-17i lub IL17/23i zamiast TNFi może być zastosowane u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi i zamiast OSMs u chorych z ciężką postacią ŁZS lub łuszczycy. Zastosowanie MTX zamiast NLPZ jest rekomendowane u chorych wcześniej nieleczonych z aktywnym ŁZS [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. NLPZ mogą być stosowane zamiast MTX po uwzględnieniu potencjalnych przeciwwskazań do leczenia i rozważeniu profilu bezpieczeństwa tej terapii u chorych bez objawów ciężkiego ŁZS lub łuszczycy oraz u chorych obarczonych ryzykiem hepatotoksyczności. Rekomendowane jest zastosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. IL-12/23i mogą być zastosowane u chorych z współwystępującą 	<p>porównaniu z brakiem leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami (jakość dowodów bardzo niska);</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U dorosłych ze stabilną chorobą osiową i czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych pomimo leczenia NLPZ</u> warunkowo zaleca się stosowanie miejscowo podawanych glikokortykosteroidów pozajelitowych zamiast braku leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami. Należy unikać ostrzykiwania ścięgien ścięгна Achillesa, rzepki i mięśnia czworogłowego uda (jakość dowodów bardzo niska). <u>U dorosłych ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem stawów obwodowych pomimo leczenia NLPZ</u> warunkowo zaleca się stosowanie miejscowo podawanych glikokortykosteroidów do podawania pozajelitowego zamiast braku leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami (jakość dowodów bardzo niska) • <u>W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia OSMs</u> należy zmienić leczenie na TNFi, IL-17i lub IL-12/23i zamiast zmieniać leczenie na inne OSM. Inny OSM może zostać zastosowany u pacjentów, którzy preferują leczenie doustne, u chorych na nie ciężką postać ŁZS i bez ciężkiej łuszczycy. OSM mogą być stosowane zamiast TNFi również w przypadku przeciwwskazań do zastosowania TNFi. Rekomenduje się leczenie TNFi zamiast IL-17i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów umiarkowana], IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów umiarkowana], abataceptu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska] lub tofacytynibu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]. Zaleca się stosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów umiarkowana], abataceptu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska] lub tofacytynibu [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska] i stosowanie IL-12/23i zamiast abataceptu lub tofacytynibu. W przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do TNFi można zastosować IL-12/23i, IL-17i, abatacept lub tofacytynib. U chorych z ciężką łuszczycą IL-12/23i lub IL-17i mogą być stosowane zamiast TNFi. Tofacytynib zamiast TNFi może być oferowany chorym preferującym podanie doustne, którzy nie mają ciężkiej łuszczycy. Zaleca się, aby zmieniać OSM na inny zamiast dodawać inny OSM do aktualnego leczenia (z wyjątkiem stosowania
--	---	--

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Towarzystwo, rok opracowania [kraj/region], (publikacja)	Leczenie I rzutu	Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu
	<p>chorobą zapalną jelit (IBD, z ang. <i>inflammatory bowel disease</i>) lub pacjentów wymagających rzadszych podań leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS z dominującym zapaleniem przyczepów ścięgniastych wcześniej nieleczonych OSMs</u> [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] zaleca się stosowanie TNFi zamiast OSMs. Apremilast może być rozważony u chorych preferujących leczenie doustne lub z przeciwwskazaniami do TNFi. Doustne NLPZ są zalecane zamiast OSMs z wyjątkiem pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, chorobą wrzodową, chorobą nerek (lub upośledzeniem ich funkcjonowania) lub ciężką łuszczycą lub ŁZS; w ich przypadku można podać apremilast. Tofacytynib jest zalecane zamiast apremilastu. Apremilast można stosować zamiast tofacytynibu u pacjentów z nawracającymi zakażeniami • <u>U pacjentów z aktywnym ŁZS, którzy nie otrzymywali OSM lub leków biologicznych z współistniejącą cukrzycą</u> zaleca się stosowanie OSM innych niż MTX zamiast TNFi, z wyjątkiem pacjentów z ciężką łuszczycą lub ŁZS przy dobrze kontrolowanej cukrzycy, gdzie można stosować TNFi [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska] • <u>U pacjentów z aktywnym ŁZS, którzy nie otrzymywali OSM lub leków biologicznych i częstymi ciężkimi zakażeniami</u> zaleca się stosowanie OSM zamiast TNFi [rekomendacja silna, jakość dowodów umiarkowana] lub IL-12/23i lub IL-17i zamiast TNFi [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska] 	<p>apremilastu). Dodanie innego OSM (z wyjątkiem apremilastu) do obecnego leczenia może być rozważane, jeśli u chorego odnotowano częściową odpowiedź na leczenie obecnym OSM [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]. Dodanie apremilastu do obecnie stosowanego OSM jest zalecane, zamiast przełączenia na monoterapię apremilastem [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]. Monoterapia apremilastem zamiast leczenia skojarzonego OSM i tym lekiem może być rozważana u chorych z działaniami niepożądanymi po obecnym leczeniu OSM. Rekomenduje się stosowanie leków biologicznych w monoterapii zamiast ich skojarzenia z MTX [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]. W trakcie zmiany leczenia na monoterapię lekiem biologicznym możliwe jest całkowite zaprzestanie podawania OSM lub stopniowe zmniejszanie jego dawki. Lek biologiczny w skojarzeniu z MTX może być stosowany u chorych z ciężką łuszczycą, odpowiedzią częściową na leczenie MTX lub współwystępującymi łuszczycowym zapaleniem błony naczyniowej oka lub u chorych otrzymujących leczenie przeciwciałami monoklonalnymi TNFi, zwłaszcza infliksymabem lub adalimumabem, w celu spowolnienia rozwoju przeciwciał przeciwlękowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia TNFi w monoterapii</u> zaleca się zmianę leczenia na inny TNFi stosowany w monoterapii, zamiast zmiany leczenia na IL-12/23i, IL-17i, abatacept, tofacytynib lub dodanie MTX do obecnie stosowanego TNFi. IL-12/23i, IL-17i, abatacept, tofacytynib zamiast TNFi mogą być zastosowane w przypadku pierwotnego niepowodzenia leczenia TNFi lub ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas terapii TNFi. IL-12/23i lub IL-17i zamiast TNFi mogą być stosowane u chorych z ciężką łuszczycą. Abatacept zamiast TNFi u chorych z nawracającymi lub ciężkimi zakażeniami bez ciężkiej łuszczycy, a tofacytynib zamiast TNFi zalecany jest jako opcja leczenia u chorych preferujących leczenie doustne. Preferowane jest stosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i, abataceptu, tofacytynibu i IL-12/23i zamiast abataceptu, tofacytynibu. Stosowanie IL-12/23i zamiast IL-17i może być rozważone u chorych z współwystępującą IBD lub pacjentów wymagających rzadszych podań leku. Abatacept zamiast IL-17i i IL-12/23i może być rozważony u chorych z nawracającymi lub poważnymi zakażeniami. Tofacytynib zamiast IL-

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Towarzystwo, rok opracowania [kraj/region], (publikacja)	Leczenie I rzutu	Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu
		<p>17i może być rozważony u chorych preferujących leczenie doustne lub z nawracającymi zakażeniami <i>Candida</i> w wywiadzie, a zamiast IL-12/23i u chorych preferujących leczenie doustne. Każdy z leków biologicznych w monoterapii (TNFi, IL-17i, IL-12/23i) jest preferowany zamiast jego skojarzenia z MTX. Leczenie skojarzone może być rozważane u pacjentów z ciężką łuszczycą, odpowiedzią częściową na leczenie MTX oraz z współwystępującymi łuszczycowym zapaleniem błony naczyniowej oka lub jeśli obecnie stosowanym TNFi jest adalimumab lub infliksymab</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia IL-17i</u> [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] zaleca się zmianę leczenia na TNFi, zamiast na IL-12/23i, dodania MTX lub zmiany leczenia na inny IL-17i. Zmiana leczenia na IL-12/23i może być rozważana u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. Stosowanie innego IL-17i można rozważyć u pacjentów z wtórnym brakiem powodzenia leczenia IL-17i, ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. Dodanie MTX może być korzystne u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie IL-17i. • <u>W populacji chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia IL-12/23i</u> [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] również zaleca się zmianę leczenia na TNFi zamiast dodania MTX lub zmiany na IL-17i. Zmiana na IL-17i można rozważyć u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. Dodanie MTX może być korzystne u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie lub w przypadku przeciwwskazań do TNFi. • <u>W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS z łuszczycowym zapaleniem stawów kręgosłupa/postacią osiową pomimo leczenia NLPZ</u> [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów bardzo niska] zaleca się stosowanie TNFi zamiast IL-17i lub IL-12/23i i IL-17i zamiast IL-12/23i. IL-17i mogą być stosowane u chorych z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do TNFi. • <u>W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS z dominującym zapaleniem przyczepów ścięgnistych pomimo leczenia OSM (stosowanego w innych objawach ŁZS)</u> [wszystkie zalecenia to rekomendacje warunkowe, jakość dowodów niska] zalecane jest stosowanie TNFi, IL-17i lub IL-12/23i zamiast przejścia na inny

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Towarzystwo, rok opracowania [kraj/region], (publikacja)	Leczenie I rzutu	Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu
<p>Spanish Society of Rheumatology, 2018, Hiszpania (Torre Alonso 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> W 1. linii leczenia aktywnego ŁZS rekomenduje się stosowanie csDMARDs: MTX, LEF, SSZ [C, 2b]. MTX stanowi opcję pierwszego wyboru z uwagi na jednoczesny wpływ na objawy ŁZS i łuszczycy [D, 4]. 	<p>OSM. Apremilast można stosować u pacjentów preferujących terapię doustną lub którzy mają nawracające zakażenia lub przeciwwskazania do TNFi. TNFi jest zalecany zamiast IL-17i lub IL-12/23i. IL-17i lub IL-12/ 23i zamiast TNFi można rozważyć u pacjentów z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazania do TNFi. Zalecana się stosowanie IL-17i zamiast IL-12/23i. IL-12/23i zamiast TNFi można rozważyć u pacjentów preferujących rzadszą częstotliwość podawania leku, a zamiast IL-17i u pacjentów ze współistniejącym IBD lub preferujących rzadsze podawanie leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu chorych z aktywnym ŁZS i współistniejące aktywne IBD pomimo leczenia OSM zaleca się TNFi lub IL-12/23i zamiast IL-17i [rekomendacja silna, jakość dowodów umiarkowana], a TNFi zamiast rozpuszczalnego receptora biologicznego TNFi (etanerceptu) [rekomendacja silna, jakość dowodów umiarkowana]. TNFi jest zalecany zamiast IL-12/23i [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów bardzo niska]. IL-12/23i można stosować zamiast TNFi u pacjentów z przeciwwskazania do TNFi lub preferujący rzadsze podawanie leków. Apremilast jest zalecany w leczeniu obwodowej postaci ŁZS <u>po niepowodzeniu leczenia csDMARDs lub jego nietolerancji</u> [C, 2b]. Leczenie biologiczne jest zalecane chorych z obwodową postacią ŁZS <u>opornym na leczenie przynajmniej jednym csDMARDs</u> [A, 1b] oraz w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z csDMARDs wszystkim chorych z obwodową postacią ŁZS [C, 2b]. U chorych z obwodową postacią ŁZS <u>po niepowodzeniu leczenia TNFi</u> (w dalszej części wytycznych jako TNFi wymienia się adalimumab, certolizumab, atenarcept, golimumab, infliksymab) zaleca się stosowanie innego bDMARDs, w tym innego TNFi lub IL-12/23i (ustekinumab) lub IL-17i (sekukinumab) [B, 1b/2b]. Apremilast jest rekomendowany u pacjentów z dominującym zapaleniem przyczepów ścięgniętych <u>opornym na leczenie NLPZ oraz leczenie miejscowe</u> oraz u chorych ze zmianami w obrębie palców <u>opornymi na leczenie NLPZ i glikokortykosteroidami IA</u> [w obu przypadkach C, 2b].

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Towarzystwo, rok opracowania [kraj/region], (publikacja)	Leczenie I rzutu	Leczenie po nieskuteczności leczenia I rzutu
<p><i>Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) i European League Against Rheumatism (EULAR), 2016, Europa (van der Heijde 2017)</i></p>	<p><u>Wszystkie zalecenia dotyczą pacjentów z postacią osiową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się, by pacjenci cierpiący na ból i sztywność stosowali NLPZ do maksymalnej zarejestrowanej dawki jako lek pierwszego rzutu. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągłe stosowanie, jeśli objawy mają także inne objawy (1a, A). Zastosowanie leków przeciwbólowych, takich jak paracetamol i leki opioidowe można rozważyć w przypadku bólu resztkowego, jeśli wcześniejsze leczenie nie powiodło się, jest przeciwwskazane i/lub źle tolerowane (5, D) ; • Można rozważyć wstrzyknięcia glikokortykoidów w miejsce zapalenia mięśniowo-szkieletowego (2, B), przy czym pacjenci z postacią osiową nie powinni być długotrwale leczeni glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (5, D) ; • Pacjenci z czysto osiową postacią ŁZS zwykle nie powinni być leczeni csDMARD; sulfasalazynę można rozważyć u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów (1a, A) 	<ul style="list-style-type: none"> • TNFi lub IL-17i są zalecane chorym z dominującą postacią osiową <u>opornym na leczenie NLPZ</u> [C, 2b]. <p><u>Wszystkie zalecenia dotyczą pacjentów z postacią osiową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zastosowanie bDMARDs należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia (2, B).</u> Jak zaznaczono w wytycznych w ramach praktyki klinicznej w momencie ich tworzenia terapia rozpoczyna była od TNFi (1a – TNFi; 1b – IL-17i). W przypadku niepowodzenia terapii TNFi należy rozważyć przejście na inną terapię TNFi (2, B) lub IL-17i (1b, A).
<p><i>British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR), 2017 Wielka Brytania (Hamilton 2017)</i></p>	–	<p><u>Wszystkie zalecenia dotyczą pacjentów z postacią osiową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z aktywną postacią choroby należy rozważyć terapię anty-TNF u pacjentów z aktywną postacią choroby (LOE 1+; siła zalecenia B). W opinii ekspertów, dowody naukowe dostępne w momencie tworzenia wytycznych były niewystarczające by rekomendować stosowanie innych leków biologicznych (LOE 1+; siła zalecenia B)

csDMARDs – konwencjonalne (niebiologiczne) leki modyfikujące przebieg choroby; IAI – podanie do wnętrza zajętego stawu; IL-12/23i – inhibitor interleukin 12/23; IL-17i – inhibitor interleukiny 17; IL23i – inhibitor interleukiny 23; JAKi – inhibitory kinaz janusowych; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; MTX – metotreksat; OSMs – z ang. *oral small molecules* (w wytycznych Singh 2019 tj. metotreksat [MTX], sulfalazyną [SSZ], cyklosporyną [CSA], leflunomidem [LEF], apremilastem [APR]); PDE4i – inhibitor fosfodiesterazy 4; TNFi – inhibitory TNF;

1 w wytycznych GRAPPA terapie **wyróżnione** określono jako silne rekomendowane, pozostałe wymienione rekomendowane warunkowo;

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

2.10.2 Finansowanie leczenia ŁZS

Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” (załącznik B.35 do MZ 21/02/2022) finansowaniem ze środków publicznych objęte są adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab i tofacytynib.

Leczeniem w ramach wskazanego programu lekowego mogą być objęci pacjenci, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria:

1. ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów CASPAR
2. aktywna i ciężka postać choroby,
3. niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.

Wyjątkiem są przypadki, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, gdzie decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną. Szczegółowo kryteria kwalifikacji do programu lekowego opisano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” (załącznik B.35 do MZ 21/02/2022).

Kryterium kwalifikacji*	Szczegółowy opis
ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów CASPAR	Co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej: <ol style="list-style-type: none"> a) łuszczycy obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt, b) <i>dactylitis</i> obecnie lub dodatni wywiad w kierunku <i>dactylitis</i> potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.
aktywna i ciężka postać choroby	W przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniętych) – aktywna i ciężka postać

Kryterium kwalifikacji*	Szczegółowy opis
	<p>choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:</p> <p>1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> – liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz – liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz – ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz – ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm <p>albo</p> <p>2) wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 3,2 <p>albo</p> <p>3) wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS – większa niż 2,4. <p>4) u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – PASI większe niż 10 oraz – DLQI większe niż 10 oraz – BSA większe niż 10 <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniastych niż określono w pkt1 ppkt 4;</p> <p>W przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) – pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI \geq 4 lub wartość ASDAS \geq 2,1 – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, – ból kręgosłupa \geq 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

Kryterium kwalifikacji*	Szczegółowy opis
niezadawalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS	<p>– ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.</p> <p>Niezadawalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS – utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS – utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p>
*	kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto finansowaniem ze środków publicznych, objęte są również inne leki stosowane na wcześniejszych etapach leczenia ŁZS: NLPZ, glikokortykosteroidy, csDMARDs – metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna A (we wskazaniu *off-label* lub w ramach wskazania rejestracyjnego w przypadku jednoczesnego występowania ciężkiej łuszczycy).

W załączniku 10.5 przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące leków finansowanych w ramach programu lekowego.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (*ChPL Tremfya 2022*).

Ze względu na tożsame kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” (*MZ 21/02/2022, załącznik B.35*) (szczegółowo opisanego w rozdziale 2.10.1 oraz załączniku 10.7) definicję populacji docelowej oparto na zapisach wnioskowanego programu lekowego. Populacja docelowa obejmuje zatem pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- ustalone rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów postawione na podstawie kryteriów CASPAR;
- aktywna i ciężka postać choroby:
 - w przypadku postaci obwodowej potwierdzenie aktywnej postaci wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC (uwzględnia obrzęknięte stawy lub zapalnie zmienione przyczepy ścięgnowe oraz tkliwe stawy lub zmienione przyczepy ścięgnowe oraz ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta i lekarza oraz ogólną ocenę stanu choroby przez lekarza) lub na podstawie wskaźnika aktywności DAS/DAS28, natomiast u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy (definiowaną jako spełnienie wszystkich kryteriów: PASI większe niż 10 oraz DLQI większe niż 10 oraz BSA większe niż 10) dopuszcza się mniejszą liczbę zajętych stawów lub przyczepów ścięgniastych;
 - w przypadku postaci osiowej ŁZS – pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, aktywną postać choroby definiuje się na podstawie kryteriów BASDAI/ASDAS lub obecności bólów kręgosłupa lub ogólnej ocenie stanu choroby;
- niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS:
 - w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby mimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków

immunosupresyjnych (w tym metotreksatem). U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;

- o przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Szczegółowo kryteria kwalifikacji do programu przedstawiono w załączniku. Wyjątkiem są przypadki, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, gdzie decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

Dodatkowo, w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie. W przypadku produktu leczniczego Tremfya kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas jego przyjmowania i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu. Jako środek ostrożności zaleca się również unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży. Decyzja, czy przerwać lub powstrzymać się od rozpoczęcia leczenia produktem Tremfya u kobiet karmiących piersią powinna być podjęta biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem Tremfya dla matki (*ChPL Tremfya 2022*).

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS. Przeciwwskazania do zastosowania produktu leczniczego obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz istotną klinicznie, czynną postać zakażenia (np. czynną gruźlicę) (*ChPL Tremfya 2022*).

Uwzględniając kryteria zawarte w ChPL dla produktu Tremfya populację docelową należy ograniczyć do osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawarte jest więc we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Tremfya.

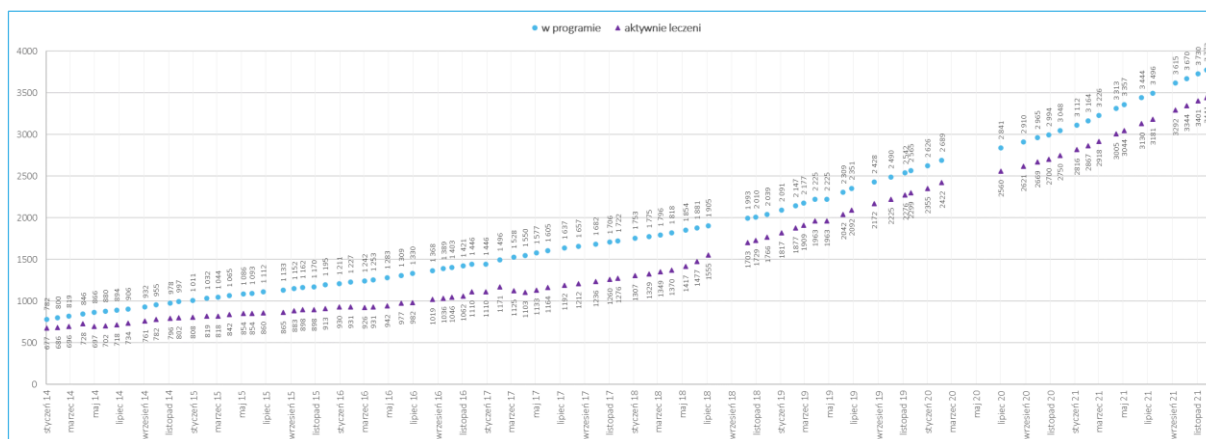
4 Liczebność populacji docelowej

Wydaje się, iż w oszacowaniu liczebności populacji docelowej może wykorzystać dane Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (ZKSLB), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół ten publikuje na stronach NFZ (<https://www.nfz.gov.pl>) protokoły ze swoich posiedzeń, odbywających się w przybliżeniu w odstępach miesięcznych, w których znajdują się informacje m.in. na temat liczebności pacjentów z ŁZS w tym programie. W protokołach zawarta jest informacja o pacjentach:

- którzy znajdują się w programie,
- u których stwierdzono remisję choroby,
- którzy mają status „zawieszonych”,
- którzy zakończyli leczenie.

Po odliczeniu od łącznej liczby objętych programem, pacjentów w remisji, zawieszonych i tych, którzy zakończyli leczenie, pozostają pacjenci aktywnie leczeni, co należy interpretować, że w danym okresie sprawozdawczym albo dostali dawkę jednego z leków, albo są w okresie pomiędzy planowanymi dawkami. W takiej sytuacji, dane z protokołów ZKSLB odpowiadają wspomnianemu wyżej proponowanemu podejściu do oszacowania populacji dla GLK, wykorzystującemu dane przekrojowe, obejmujące pacjentów nowo rozpoczynających leczenie, ale też będących w trakcie i kończących leczenie.

Wykres 2. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z ŁZS.



Powyższy wykres obrazuje ciągły przyrost liczby pacjentów objętych programem B.35., w tym aktywnie leczonych z wykorzystaniem terapii dostępnych w poszczególnych punktach czasowych. Szczególnie

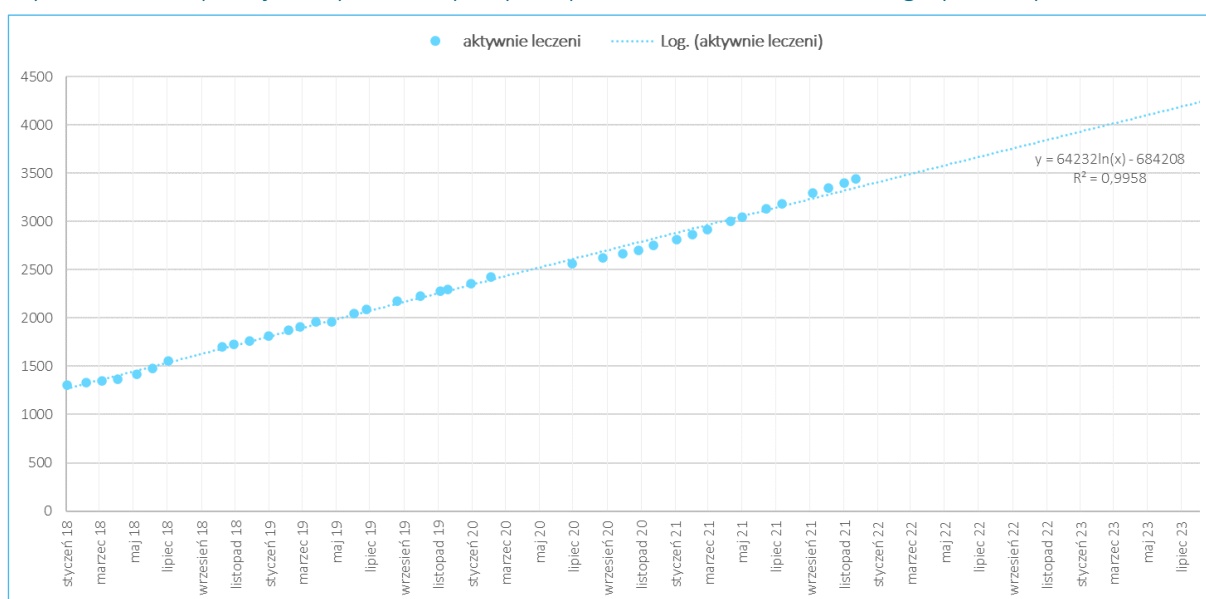
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

w okresie mniej więcej od początku 2018 roku widoczne jest przyspieszenie tego trendu, prawdopodobnie związane z dostępnością nowych terapii i zwiększeniem nakładów finansowych na ich refundację.

Z tego powodu, na potrzeby prognozowania liczebności populacji docelowej dla guselkumabu, wykorzystano wyżej omówione dane z protokołów ZKSLB (liczby pacjentów aktywnie leczonych), począwszy od początku 2018 roku, w celu przeprowadzenia ich ekstrapolacji na drodze dopasowania funkcji trendu. W wyniku przeprowadzonych obliczeń (arkusz MS Excel 2019), ustalono, iż najlepszym dopasowaniem do historycznych danych charakteryzuje się funkcja logarytmiczna ($R^2 = 0,9969$).

Wykres 3. Ekstrapolacja danych historycznych z protokołów ZKSLB – trend logarytmiczny.



W poniższej tabeli zestawiono wartości wykorzystane na potrzeby dopasowania linii trendu oraz wartości wynikowe, w rozbiciu na liczby miesięczne w kolejnych latach.

Tabela 21. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.35.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
styczeń	1 307	1 817	2 355	2 816	<u>3 415</u>	<u>3 939</u>	<u>4 458</u>	<u>4 975</u>	<u>5 486</u>	<u>5 993</u>
luty	1 329	1 877	2 422	2 867	<u>3 456</u>	<u>3 979</u>	<u>4 498</u>	<u>5 014</u>	<u>5 525</u>	<u>6 032</u>
marzec	1 349	1 909	-	2 918	<u>3 500</u>	<u>4 023</u>	<u>4 543</u>	<u>5 058</u>	<u>5 568</u>	<u>6 075</u>
kwiecień	1 370	1 963	-	3 005	<u>3 544</u>	<u>4 066</u>	<u>4 586</u>	<u>5 100</u>	<u>5 610</u>	<u>6 116</u>
maj	1 417	1 963	-	3 044	<u>3 588</u>	<u>4 110</u>	<u>4 630</u>	<u>5 144</u>	<u>5 653</u>	<u>6 159</u>
czerwiec	1 477	2 042	-	-	<u>3 631</u>	<u>4 153</u>	<u>4 672</u>	<u>5 186</u>	<u>5 695</u>	<u>6 201</u>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
lipiec	1 555	2 092	2 560	3 130	<u>3 676</u>	<u>4 197</u>	<u>4 716</u>	<u>5 229</u>	<u>5 738</u>	<u>6 243</u>
sierpień	-	-	-	3 181	<u>3 720</u>	<u>4 241</u>	<u>4 760</u>	<u>5 272</u>	<u>5 781</u>	<u>6 286</u>
wrzesień	-	2 172	2 621	3 292	<u>3 763</u>	<u>4 284</u>	<u>4 802</u>	<u>5 314</u>	<u>5 823</u>	<u>6 327</u>
październik	1 703	2 225	2 669	3 344	<u>3 807</u>	<u>4 328</u>	<u>4 846</u>	<u>5 358</u>	<u>5 866</u>	<u>6 370</u>
listopad	1 729	2 276	2 700	3 401	<u>3 850</u>	<u>4 371</u>	<u>4 888</u>	<u>5 400</u>	<u>5 907</u>	<u>6 411</u>
grudzień	1 766	2 299	2 750	3 441*	<u>3 895</u>	<u>4 415</u>	<u>4 931</u>	<u>5 443</u>	<u>5 950</u>	<u>6 454</u>

* wartość z ostatniego dostępnego protokołu ZKSLB, przy czym dane z ostatnich 4 protokołów są niekompletne, a brakujące wartości oszacowano na drodze ekstrapolacji liniowej danych od początku 2021 r.

Wartości przedstawione powyżej oznaczają liczby pacjentów, którzy w danym miesiącu są aktywnie leczeni jakimkolwiek lekiem z programu B.35. – mogą to być pacjenci, którzy w danym miesiącu rozpoczęli leczenie, są w trakcie terapii rozpoczętej w poprzednich miesiącach, lub w danym miesiącu kończą terapię.

Na podstawie powyższych miesięcznych liczebności oszacowano średnioroczne liczby pacjentów w programie B.35. określające populację docelową dla guselkumabu.

Tabela 22. Prognozowane średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.35.

lipiec 2023 – czerwiec 2024	lipiec 2024 – czerwiec 2025	lipiec 2025 – czerwiec 2026	lipiec 2026 – czerwiec 2027
4 435	4 952	5 463	5 970

Wydaje się, że wprowadzenie refundacji guselkumabu nie zmieni wielkości populacji docelowej, łącznie dla wszystkich leków stosowanych w programie B.35.

5 Opis ocenianej interwencji – Tremfya (guselkumab)

Produkt leczniczy Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie wiąże się z interleukiną IL-23 z wysoką swoistością i powinowactwem. Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T, które są źródłem cytokin efektorowych, będących mediatorami reakcji zapalnej. U pacjentów guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokin IL-23 (*ChPL Tremfya 2022*).

Tremfya jest produktem leczniczym występującym w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach lub wstrzykiwaczach. Preparat podawany jest podskórnie. Jeżeli to możliwe, powinno się unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą (*ChPL Tremfya 2022*).

Zalecane dawkowanie w łuszczycowym zapaleniu stawów to 100 mg substancji podawanej podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie podawane są dawki podtrzymujące co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie (dawka ta nie jest przedmiotem oceny w ramach niniejszych analiz). Należy wziąć pod uwagę możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia. Lek wydawany jest wyłącznie na receptę do zastrzeżonego stosowania i powinien być stosowany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej lub łuszczycowego zapalenia stawów (*ChPL Tremfya 2022*).

Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby. Produkt leczniczy Tremfya w łuszczycowym zapaleniu stawów przynosi korzyści w postaci zmniejszenia objawów choroby, spowolnienia uszkodzenia chrząstek i kości stawów oraz poprawy zdolności wykonywania normalnych codziennych czynności (*ChPL Tremfya 2022*).

W październiku 2020 r. produkt leczniczy Tremfya otrzymał w Unii Europejskiej rejestrację we wskazaniu do stosowania u dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby. Wcześniej, w lipcu 2020 r., wskazanie do stosowania na terenie USA

u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów zatwierdziła amerykańska FDA. Wymienione rejestracje obejmują stosowanie guselkumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (UE)/konwencjonalnym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, np. metotreksatem (USA) (FDA 2020, CHMP 2020).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 9 marca 2022 r. (*ChPL Tremfya 2022*).

Tabela 23. Opis ocenianej interwencji – Tremfya (guselkumab)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1234/001 1 ampułkostrzykawka EU/1/17/1234/002 1 wstrzykiwacz EU/1/17/1234/003 2 wstrzykiwacze EU/1/17/1234/004 2 ampułkostrzykawki
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	9 marca 2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin.
	Kod ATC	L04AC16
	Dostępne preparaty	Tremfya, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce Tremfya, 100mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> Guselkumab IgG1 λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem. Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów

T (tj. Th17 i Tc17) i komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, będących mediatorami reakcji zapalnej. U ludzi selektywne blokowanie IL-23 prowadziło do normalizacji wytwarzania tych cytokin. U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL23/Th17 i profilu ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA, uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą fazy 2. i 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (\pm SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ wystąpiło po około 5,5 dniach. Stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20 po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni. Średnie (\pm SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ i $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetyka guselkumabu u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do tej u osób z łuszczycą. Po podskórnym podaniu 100 mg produktu Tremfya w tygodniach 0., 4., a następnie co 8 tygodni, średnie stężenie guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym również wynosiło około $1,2 \mu\text{g/ml}$. Po podskórnym podaniu 100 mg produktu Tremfya co 4 tygodnie, średnie stężenie guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około $3,8 \mu\text{g/ml}$. Bezwzględna biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10 l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekujemy, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

	<p>Wydalenie</p> <p>Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób i około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą.</p> <p>Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak metotreksat, nie wpływa na klirens guselkumabu.</p> <p>Liniowość/nieliniowość</p> <p>Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Spośród 1384 pacjentów z łuszczycą plackowatą, otrzymujących guselkumab w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do analizy farmakokinetyki populacyjnej, 70 pacjentów miało 65 lat lub więcej, w tym 4 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 746 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów narażonych na guselkumab w fazie 3. badań klinicznych, łącznie 38 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a żaden z nich nie był w wieku 75 lat lub starszy.</p> <p>Analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów nie wykazały widocznych zmian w klirensie CL/F u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, co sugeruje brak potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu – przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych.</p> <p><u>Łuszczycza plackowata</u></p> <p>Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i>, DMARD)</p> <p>Produkt Tremfya jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Tremfya.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p>
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Łuszczyca plackowata

Zalecana dawka produktu Tremfya wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Tremfya wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie podawane są dawki podtrzymujące co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia.

Szczególne grupy pacjentów**Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)**

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dane u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone u osób w wieku ≥ 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych.

Sposób podawania

Podanie podskórne. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć, fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Tremfya. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości produktu Tremfya, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya”, dołączonej do opakowania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica).

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.

Zakażenia**Przeciwwskazania****Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Produkt Tremfya może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać podawania produktu Tremfya pacjentom z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych produktem Tremfya należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu Tremfya nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii produktem Tremfya należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują produkt Tremfya, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed podaniem produktu Tremfya należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania produktu Tremfya.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych produktem Tremfya co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych produktem Tremfya co 8 tygodni (q8w) lub placebo.

W przypadku zalecania stosowania produktu Tremfya co 4 tygodnie w łuszczycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu Tremfya do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tremfya należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać żywych szczepionek równocześnie z produktem Tremfya. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na żywe lub inaktywowane szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Tremfya.</p> <p>Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji, oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.</p> <p>Produkt Tremfya jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Tremfya.</p>
--	---

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Produkt leczniczy Tremfya nie jest obecnie objęty finansowaniem w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (MZ 21/02/2022).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) nie był poddawany ocenie przez AOTMiT w ocenianym wskazaniu (stan na dzień: 02.03.2022 r.).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tremfya w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3, M09.0) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania Tremfya odnaleziono na stronach: SMC, NICE, HAS, NCPE, IQWiG. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 02.03.2022 r.

Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tremfya (guselkumab).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	pozytywna (z ograniczeniami dotyczącymi populacji)	<p>Rekomendowano stosowanie guselkumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów dorosłych z aktywnym ŁZS, w populacjach chorych którzy spełniają następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją dwóch poprzednich konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD), nie otrzymujący wcześniej leczenia biologicznymi DMARD; pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią na konwencjonalne DMARD i jeden lub więcej inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (TNF) oraz pacjenci, u których stosowanie inhibitorów TNF jest przeciwwskazane lub nietolerowane (SMC 2021).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	pozytywna (z ograniczeniami dotyczącymi populacji)	<p>Rekomendowano stosowanie leczenia wśród pacjentów z aktywnym ŁZS, którzy spełniają określone kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpiło u nich zapalenie stawów obwodowych z trzema lub więcej tkliwymi stawami albo trzema lub więcej obrzękniętymi stawami; wystąpiła łuszczycyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (co najmniej 3% powierzchni ciała dotkniętej łuszczycą i wskaźnik nasilenia łuszczycy PASI powyżej 10); stosowano wcześniej dwie terapie konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) i przynajmniej jedną terapię biologicznym DMARD (NICE 2021).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2021	pozytywna (z ograniczeniami dotyczącymi populacji)	Wydano pozytywną rekomendację dla stosowania produktu leczniczego Tremfya po wcześniejszej terapii inhibitorami TNF, tj. w III lub dalszych liniach (HAS 2021).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomic (NCPE)	2021	negatywna	<p>Decyzja wydana po przeprowadzonym przeglądzie w trybie przyspieszonym (<i>rapid review</i>), zaniechano pełnej oceny technologii medycznej (NCPE 2021).</p> <p>W wyniku przeprowadzonych negocjacji cenowych lek objęto refundacją (NCPE 2021).</p>
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2021	negatywna	Nie wykazano dodatkowej korzyści terapii guselkumabem w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w odniesieniu do wybranych komparatorów na podstawie badania DISCOVER 1 oraz COSMOS (IQWiG 2021).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	-	Spełnione zostały kryteria wyłączenia z oceny w związku z rekomendacją NICE (AWMSG 2020).
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory	2020	pozytywna (z ograniczeniami)	Postuluje się o to, aby guselkumab nie był droższy od obecnie stosowanych terapii, gdyż nie wykazano znaczących różnic w

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	<i>Committee (PBAC)</i>		dotyczącymi populacji	skuteczności pomiędzy nim a biologicznymi DMARDs (PBAC 2020).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	-	-	-
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	-	-	-
Unie Europejska	<i>European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)</i>	-	-	-

Szkocka agencja **Scottish Medicines Consortium** wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do stosowania guselkumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów dorosłych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, w populacjach chorych którzy spełniają następujące warunki:

- pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją dwóch poprzednich konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD), nie otrzymujący wcześniej leczenia biologicznymi DMARD;
- pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią na konwencjonalne DMARD i jeden lub więcej inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (TNF) oraz
- pacjenci, u których stosowanie inhibitorów TNF jest przeciwwskazane lub nietolerowane (SMC 2021).

Według wytycznych **National Institute for Health and Care Excellence** produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) w monoterapii lub skojarzony z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów wśród dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco odpowiadali na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby lub u tych, którzy nie tolerowali tej terapii, tylko jeżeli:

- wystąpiło u nich zapalenie stawów obwodowych z trzema lub więcej tkliwymi (*tender*) stawami albo trzema lub więcej obrzękniętymi (*swollen*) stawami;

- wystąpiła łuszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (co najmniej 3% powierzchni ciała dotkniętej łuszczycą i wskaźnik nasilenia łuszczycy PASI powyżej 10);
- stosowano wcześniej dwie terapie konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) i przynajmniej jedną terapię biologicznym DMARD (*NICE 2021*).

Decyzję o pozytywnej rekomendacji dla produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) oparto na wynikach z zakresu efektywności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniach *DISCOVER-1* oraz *DISCOVER-2* (porównanie z placebo), a także wynikach przeprowadzonego porównania pośredniego z wybranymi komparatorami z grupy biologicznych DMARD: sekukinumabem i iksekizumabem oraz z grupą inhibitorów TNF (czynnika martwicy nowotworów). Komitet badawczy stwierdził, że obie dawki guselkumabu były klinicznie skuteczne w porównaniu z placebo; **wykazano klinicznie ważne korzyści ze stosowania guselkumabu w obszarze aktywności choroby, objawów ze strony skóry i stawów, zdolności funkcjonowania i jakości życia**. Wskazano, że podawanie leku co 4 tygodnie może być potencjalnie istotne dla podgrupy obciążonej wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów. Zwrócono uwagę na niską utratę chorych we włączonych badaniach, nieprawdopodobną w kontekście codziennej praktyki klinicznej w brytyjskim systemie opieki zdrowotnej. W opinii NICE wyniki analizy sieciowej obciążone były dużą niepewnością, porównania oparto bowiem w dużym stopniu na badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Ogółem, w porównaniu pośrednim, guselkumab wykazywał podobną skuteczność w stosunku do sekukinumabu i iksekizumabu dla ocenianych punktów końcowych. Wszystkie trzy wymienione leki wykazywały wyższą skuteczność w odniesieniu do inhibitorów TNF w ocenie wyników w skali PASI, lecz niższą dla skal ACR i PsARC. Eksperti NICE uznali wyniki metaanalizy za wiarygodne dla klas leków, jednak możliwość właściwego porównania pomiędzy konkretnymi substancjami była ograniczona. Spośród 4 rozważanych podgrup pacjentów wykazano efektywność kosztową guselkumabu dla jednej z nich: chorych po leczeniu dwoma konwencjonalnymi DMARD i co najmniej jednym biologicznym DMARD, z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (*NICE 2021*).

Francuska agencja *Haute Autorité de Santé* przygotowała rekomendację dotyczącą refundacji w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby. Eksperti uznali, że preferowaną terapią powinny być inhibitory TNF, co uzasadniono brakiem danych bezpośrednio porównujących produkt Tremfya z tą klasą leków oraz ponad 15-letnią obserwacją efektywności inhibitorów TNF, jednak zwrócono

uwagę na efektywność produktu leczniczego Tremfya w odniesieniu do zapobiegania niszczeniu stawów. HAS zaleca, aby guselkumab był stosowany po niepowodzeniu co najmniej jednego leku anty-TNF, w III linii terapii lub dalszej. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano wyższą efektywność guselkumabu w porównaniu do placebo pod względem odpowiedzi ACR 20 (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz odpowiedzi ACR 50 i ACR 70 (drugorzędowe punkty końcowe), jednak efekty opisano jako umiarkowane lub niewielkie. Efektywne zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym zademonstrowano jedynie w podgrupie pacjentów stosujących guselkumab co 4 tygodnie, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi. Przeprowadzona metaanaliza obarczona była dużą niepewnością, przez co jej wyniki nie pozwalają na właściwe porównanie guselkumabu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Ostatecznie uznano, że wprowadzenie produktu leczniczego Tremfya nie poprawia rzeczywistej korzyści w strategii leczenia dorosłych chorych z czynnym ŁZS, po niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji jednego lub więcej DMARD (ASMR V) (HAS 2021).

Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* w wyniku przeprowadzonego przeglądu w trybie przyspieszonym (*rapid review*) zrezygnowała z pełnej oceny technologii medycznej. Eksperti wydali negatywną rekomendację dla refundacji produktu leczniczego Tremfya po zaproponowanej cenie w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie lub z nietolerancją na wcześniej stosowane leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby. W wyniku negocjacji cenowych lek objęto refundacją w październiku 2021 r. (NCPE 2021).

Niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* przeprowadziła ocenę korzyści ze stosowania produktu leczniczego Tremfya w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem w przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS, gdy wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby nie doprowadziła do odpowiedniej odpowiedzi klinicznej lub nie była tolerowana. Ocenę skuteczności produktu leczniczego Tremfya przeprowadzono w dwóch populacjach pacjentów:

- nieleczonych wcześniej biologicznymi DMARDs – jako komparatory rozważano antagonistów TNF- α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i infliksymab) lub inhibitor IL17 (iksekizumab), możliwie w skojarzeniu z metotreksatem; ostatecznie za odpowiedni komparator w oparciu o wytyczne *Gemeinsamer Bundesausschuss* uznano adalimumab;
- leczonych w przeszłości biologicznymi DMARDs – jako komparatory rozważano inne biologiczne bDMARDs (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekuzumab, sekukinumab lub

ustekinumab), możliwie w skojarzeniu z metotreksatem; ostatecznie za odpowiedni komparator w oparciu o wytyczne *Gemeinsamer Bundesausschuss* uznano ustekinumab.

W odniesieniu do pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznymi DMARDs, przedstawiono dane oparte o badania przeprowadzone na pacjentach z łuszczycą oraz nie zostały przedstawione analizy dotyczące objawów specyficznych dla ŁZS. Z tego powodu w analizie nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania guselkumabu w porównaniu do wybranego komparatora u pacjentów z ŁZS nieleczonych wcześniej biologicznymi DMARDs.

W celu oceny efektywności guselkumabu w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej biologicznymi DMARDs przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań *COSMOS*, *DISCOVER 1* (guselkumab vs placebo) i *PSUMMIT 2* (ustekinumab vs placebo). Uwzględnione populacje uznano za wystarczająco podobne dla potrzeb analizy, jednak tylko do 16 tygodnia badania (ze względu na zastosowane strategie wczesnej ucieczki [*early escape*]). Wyniki porównania zostały jednak uznane za mało wiarygodne ze względu na wysoką ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach *COSMOS* i *PSUMMIT 2*, spowodowaną wysokim odsetkiem pacjentów, którzy przeszli na leczenie guselkumabem/ustekinumabem z grupy placebo z powodu braku odpowiedzi w 16. tygodniu badania. Niepewność przedstawionych danych była zbyt wysoka, by wyciągnąć odpowiednie wnioski, a same wyniki, niezależnie od ograniczeń, nie wykazały istotnych statystycznie różnic między guselkumabem i ustekinumabem. Ostatecznie dodatkowa korzyść ze stosowania produktu leczniczego Tremfya nie została udowodniona w żadnej z rozważanych subpopulacji (*IQWiG 2021*) Ocena ta została podtrzymana przez *Gemeinsamer Bundesausschuss* (*G-BA 2021*). Lek na tym etapie może podlegać dalszym negocjacjom cenowym (*OECD 2018*).

Australijska agencja *The Pharmaceutical Benefits Scheme* wydała pozytywną decyzję dotyczącą włączenia produktu leczniczego Tremfya do listy leków wykorzystywanych w leczeniu dorosłych z ciężkim łuszczycowym zapaleniem stawów, z niepowodzeniem leczenia metotreksatem i sulfalazyną lub leflunomidem. W rekomendacji wskazano, że każdy z biologicznych DMARD może być alternatywą dla guselkumabu. Jednocześnie podkreślono, że cena tej terapii powinna być nie wyższa w stosunku do biologicznych DMARD „wysokiego poziomu”, gdyż wykazano niską wartość dodatkowych korzyści z tytułu leczenia produktem leczniczym Tremfya. Cena leku nie powinna być także wyższa od biologicznych DMARD „niższego poziomu”, które są obecnie wykorzystywane na rynku w tym wskazaniu (*PBAC 2020*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) 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. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Guselkumab będzie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” z identycznymi zapisami jak inne, obecnie refundowane w tym programie leki. W programie tym populację stanowią pacjenci z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u tych chorych znajdują zastosowanie leki biologiczne z grup TNFi, IL23i, IL-17i, IL-12/23i lub syntetyczne – JAKi. W ramach obowiązującego programu lekowego refundowane są w polskich warunkach następujące leki: **anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), anty-IL-17 (iksekizumab, sekukinumab)** oraz **JAKi (tofacytynib)**. W związku z powyższym leki te uznano za właściwy komparator dla produktu leczniczego Tremfya. Wybór ten znajduje poparcie we wcześniejszych analizach AOTMiT, obejmujących inne refundowane w ramach programu lekowego leczenia ŁZS substancje (analizę komparatorów we wcześniejszych analizach umieszczono w załączniku 10.3.23), jak również w analizach zagranicznych agencji NICE, IQWiG, PBAC i HAS. Jako dodatkowy komparator można wskazać **placebo** (jako zaślepienie ocenianej interwencji), celem szerszej oceny klinicznej i możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

W tabeli poniżej na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego zebrano informacje dotyczące zalecanej drogi podania oraz dawkowania produktu leczniczego Tremfya oraz substancji wskazanych jako komparatory.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 25. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów wraz z określeniem punktu oceny odpowiedzi na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
Inhibitory IL-23					
guselkumab	podskórna (s.c.)	GUS 100 Q8W	100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące co 8 tygodni	W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W) – dawka nieobjęta programem lekowym	Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia
Inhibitory TNF					
adalimumab	podskórna (s.c.)	ADA 40	40 mg co 2 tygodnie	-	Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.
golimumab	podskórna (s.c.)	GOL 50	50 mg raz w miesiącu	można rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach (GOL 100)	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
infliksymab	dożylna (i.v.)	IFX 5	5 mg/kg m. c. w tygodniach 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni	-	Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki (RZS)
etanercept	podskórna (s.c.)	ETA 25	25 mg dwa razy w tygodniu	-	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.
		ETA 50	50 mg raz w tygodniu	-	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
certolizumab pegol	podskórna (s.c.)	CERT 200	400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie 200 mg co 2 tygodnie	-	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.
		CERT 400	400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie 200 mg co 2 tygodnie	Dawkę 400 mg co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których potwierdzono uzyskanie odpowiedzi klinicznej.	
Inhibitory IL-17					
sekukinumab	podskórna (s.c.)	SEC 150	150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie raz w miesiącu	W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę 150 mg można zwiększyć do 300 mg	odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.
		SEC 300	300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie raz w miesiącu	Dawkowanie 300 mg zalecane u pacjentów z współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α .	
iksekizumab [^]	podskórna (s.c.)	IXE 80 Q4W	160 mg w tygodniu 0. a następnie 80 mg raz na 4 tygodnie	-	w przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.
		IXE 80 Q2W	160 mg w tygodniu 0., potem 80 mg w tygodniach 2., 4., 6., 8., 10., 12., a następnie 80 mg co 4 tygodnie	U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	
Inhibitory JAK					
tofacytynib	doustna (p.o.)	TOF 5	5 mg 2 razy dziennie	-	

[^] - grupę łączącą oba sposoby dawkowania, w zależności od współwystępującej łuszczycy określano jako IXE 80 Q2W/Q4W

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów w ciągu pierwszych 24 tygodni terapii.

Tabela 26. Dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów w poszczególnych tygodniach w trakcie pierwszych 24 tygodni terapii wraz z zaznaczeniem punktu oceny odpowiedzi celem dalszej kontynuacji leczenia.

Grupa	Dawka leku w poszczególnych tygodniach terapii [mg]																								
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.
IL-23i	GUS 100 Q8W	100	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-
	ADA 40	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40
	GOL 50*	50	-	-	-	50	-	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-
	IFX 5 (/kg)	5	-	5	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-
TNFi	ETA 25^	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25	25/25
	ETA 50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	CERT 200	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200
	CERT 400®	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	200	-	200	-	400	-	400	-	400	-	400	-	400
	SEC 150	150	150	150	150	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	-	150	-	-
IL-17i	SEC 300®®	300	300	300	300	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	-	300	-	-
	IXE 80 Q2W**	160	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80
	IXE 80 Q4W^^	160	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	80
JAKi	TOF 5	5 mg 2 razy dziennie																							

IL-23i, TNFi, IL-17i, JAKi – inhibitory odpowiednio IL-23, TNF, IL-17 oraz JAK.

W przypadku substancji, dla których zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego wyróżniają podział na dawki nasycające i podtrzymujące, kolorem niebieskim oznaczono dawki nasycające, a kolorem pomarańczowym dawki podtrzymujące. Kolorem czerwonym zaznaczono punkt oceny odpowiedzi na leczenie.

* - można rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach

^ - w grupie ETA 25 etanercept podawany jest dwa razy w tygodniu w dawce 25 mg (łącznie 50 mg w tygodniu);

** - u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

^^ - grupę łączącą oba sposoby dawkowania, w zależności od współwystępującej łuszczycy określano jako IXE 80 Q2W/Q4W;

@@ -

@ - dawkę podtrzymującą 400 mg co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których potwierdzono uzyskanie odpowiedzi klinicznej, co występuje zwykle w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

8 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).

Łuszczycowe zapalenie stawów w przypadku ciężkiego przebiegu prowadzi po latach do zniekształcenia stawów i postępującej niesprawności, a nadżerkowe zapalenie stawów powoduje trwałe uszkodzenie narządu ruchu. Prowadzi to do znacznego upośledzenia jakości życia, które poprzez częste współwystępowanie zmian stawowych i skórnych jest większe niż w innych chorobach reumatologicznych (Zimmermann-Górska 2021). ŁZS może również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale jest ono obecnie redukowane przez dostęp do leczenia biologicznego, biorąc zatem pod uwagę wieloletni przebieg choroby i główny wpływ na wystąpienie niepełnosprawności i upośledzenie jakości życia, ocena przeżycia całkowitego jest utrudniona, czy wręcz niemożliwa do przeprowadzenia.

Nadrzędnym celem jest osiągnięcie remisji choroby, alternatywnie osiągnięcie minimalnej lub niskiej aktywności choroby. ŁZS może obejmować szeroki wachlarz objawów, obejmujący zapalenia stawów obwodowych, zmiany skórne i zajęcie paznokci, zapalenia stawów osiowych (kręgosłupa i biodrowo-krzyżowych), zapalenie palców (*dactylitis*), zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*), oraz inne, jak zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja, a także zapalenie naczyń oka, aorty i wady zastawkowe (Zimmermann-Górska 2021). Celem leczenia jest zatem maksymalizacja jakości życia pacjentów kontrolując ich objawy, zapobiegając postępowi zmian strukturalnych oraz normalizując ich stan funkcjonalny i udział w życiu społecznym (Tlustochowicz 2016). Znajduje to odzwierciedlenie w raporcie grupy roboczej OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) z 2017 r., gdzie został opublikowany zaktualizowany zestaw kluczowych domen punktów końcowych zalecanych do uwzględnienia w badaniach klinicznych z randomizacją oraz w badaniach wzdłuż czasu (*longitudinal studies*). Spośród 39 rozważanych domen, panel złożony z ekspertów klinicznych oraz pacjentów ostatecznie zarekomendował 8 z nich jako kluczowe (konsensus 90%), które powinny być uwzględnione we wszystkich badaniach terapii łuszczycowego zapalenia stawów (szczegółową listę przedstawiono w załączniku):

- mięśniowo-szkieletowa aktywność choroby (dotycząca stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniastych [*enthesitis*], zapalenia palców [*dactylitis*] i objawów ze strony kręgosłupa),
- skórna aktywność choroby (dotycząca skóry oraz paznokci),

- ból,
- ogólna ocena stanu pacjenta,
- funkcjonowanie fizyczne,
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- zmęczenie,
- ogólnoustrojowa reakcja zapalna (*Orbai 2017*).

Aktualnie trwa ocena poszczególnych narzędzi stosowanych w obrębie wymienionych domen punktów końcowych przez grupę roboczą OMERACT. W 2018 r. grupa zarekomendowała mierzenie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów spośród odpowiednio 66 i 68 określonych stawów, a także tymczasowo zarekomendowała narzędzie PsAID (z ang. *Psoriatic Arthritis Impact of Disease*) do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (*Leung 2018*).

Dane dotyczące istotności klinicznej niektórych punktów końcowych odnaleziono w Analizach Weryfikacyjnych Agencji. **W opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w czasie oceny wniosku o refundację produktu leczniczego Hyrimoz istotnymi klinicznie punktami końcowymi są remisja kliniczna lub stan niskiej aktywności choroby, odpowiedź na leczenie (ACR20, ACR50, ACR70), DAS28 oraz PsARC (AOTMiT 2019).** W czasie oceny wniosku o refundację produktu leczniczego Taltz eksperci dodatkowo uwzględnili jako istotne klinicznie ustąpienie zapalenia stawów i przyczepów ścięgniętych, ustąpienie zmian skórnych i zmian na paznokciach. **W ramach oceny zajęcia skóry została także wymieniona skala PASI (AOTMiT 2019a).** Skale ACR i PsARC zostały dodatkowo wskazane jako najważniejsze narzędzia do oceny nasilenia ŁZS oraz symptomów choroby/sprawności fizycznej przez komitet ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP, z ang. *Committee for medical products for human use*) w wytycznych EMA dotyczących produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu ŁZS. **W ocenie uszkodzeń strukturalnych stawów zalecana jest konwencjonalna radiografia, wymieniona jest m. in. często stosowana metoda oceny wg Sharpa w modyfikacji Van der Heijde (vdh-S) (CHMP 2007).**

Biorąc pod uwagę charakter jednostki chorobowej oraz szeroki wachlarz objawów obejmujących stawy obwodowe, stawy osiowe, skórę oraz ogólny wpływ na sprawność pacjentów i jakość życia wśród punktów końcowych należy wskazać:

- Ocena objawów łuszczykowego zapalenia stawów

- **odpowiedź wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR)** – co najmniej 20%, 50% i 70% poprawa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20, ACR50, ACR70) – obejmuje ocenę w zakresie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, a także ocenę bólu (VAS) i niepełnosprawności przez pacjenta (HAQ-DI), aktywności choroby przez pacjenta i lekarza oraz wskaźniki stanu zapalnego (CRP);
- **zapalenie palców (*dactylitis*)** oraz ustąpienie zapalenia palców;
- **zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*)** – wskaźnik LEI (z ang. *Leeds Enthesitis Index*) – dedykowany dla PsA lub SPARCC (z ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index*) – dla spondyloarthropatii oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych;
- **minimalna aktywność choroby MDA (z ang. *Minimal Disease Activity*)** – złożony punkt końcowy obejmujący ocenę tkliwych i obrzękniętych stawów, nasilenie łuszczycy, dolegliwości bólowych, ogólnej aktywności choroby, niepełnosprawności oraz tkliwych przyczepów ścięgniastych;
- **wskaźnik klinicznej aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS (z ang. *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*)** obejmujący ocenę choroby (stawów i skóry) przez pacjenta i lekarza, liczbę stawów tkliwych i obrzękniętych, CRP, zapalenie przyczepów ścięgniastych (LEI), wskaźnik zapalenia palców oraz SF-36 PCS; oraz odsetek z niską aktywnością choroby/remisją;
- **wskaźnik aktywności choroby DAS28 (z ang. *Disease Activity Index Score 28*)** obejmujący ocenę 28 tkliwych i obrzękniętych stawów, CRP, ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta, oraz odsetek chorych z odpowiedzią i remisją w DAS28;
- **zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI (z ang. *Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index*)** – obejmujący ocenę 4 domen: stawów, skóry, przyczepów ścięgniastych oraz zapalenia palców;
- **wskaźnik aktywności choroby dla łuszczycowego zapalenia stawów DAPSA (z ang. *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*)** obejmuje następujące komponenty: stawy bolesne, stawy obrzęknięte, CRP, ocena przez pacjenta bólu i ogólnej aktywności choroby;
- **odpowiedź wg kryteriów PsARC (z ang. *Psoriatic Arthritis Responder Criteria*)** obejmuje ocenę poprawy klinicznej według zmodyfikowanych kryteriów poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów – poprawa musi wystąpić w przypadku co najmniej dwóch kryteriów, w tym co najmniej w jednym stawowy, bez pogorszenia w

- pozostałych: $\geq 30\%$ zmniejszenie liczby stawów tkliwych, $\geq 30\%$ zmniejszenie liczby stawów obrzękniętych, $\geq 20\%$ poprawa w ogólnej ocenie pacjenta, $\geq 20\%$ poprawa w ogólnej ocenie lekarza;
- **odpowiedź wg wskaźnika BASDAI** (z ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), obejmująca ocenę objawów związanych z postacią osiową: zmęczenia, bólu kręgosłupa, bólu stawów, zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz jakościową i ilościową ocenę sztywności porannej;
 - **odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S);**
 - Ocena objawów łuszczycy
 - **odpowiedź na leczenie w ogólnej ocenie badacza – IGA** (z ang. *Investigator's Global Assessment*) - całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy;
 - **odpowiedź wg wskaźnika PASI** (z ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) - co najmniej 75%, 90% i 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (zasięg powierzchni ciała zajętej przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce i nogi) oraz ich nasilenia (stopień złuszczenia, rumień i stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała);
 - Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności
 - **ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI** (z ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
 - **ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F** (z ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
 - **ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36** (*36-Item Short-form Health Survey*), w tym składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*) i zdrowia psychicznego (MSC, z ang. *Mental Component Summary*) oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w tych podskalach;
 - **dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI** (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
 - **ocena produktywności i codziennej aktywności** - *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*;
 - **ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.**

Szczegółowy opis często stosowanych narzędzi wymienionych w dalszej części rozdziału opisano szczegółowo w załączniku 10.1.

Poza skutecznością, ocenie należy również poddać bezpieczeństwo stosowania terapii tj. częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), częstość występowania jakichkolwiek AEs, AEs związanych z leczeniem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs), AEs prowadzących do zgonu, AEs o znaczeniu klinicznym (zakażeń, reakcji w miejscu podania, nowotworów, poważnych zdarzeń kardiologicznych, myśli lub zachowań samobójczych) immunogenności oraz zmian parametrów laboratoryjnych.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tremfya w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w ramach programu lekowego. Analiza 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 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2021*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne 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 27. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów postawione na podstawie kryteriów CASPAR aktywna i ciężka postać choroby niezadowolającą odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek < 18 lat Brak rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów jako podstawowej jednostki chorobowej stanowiącej kryterium włączenia do badania klinicznego Obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W) 	<ul style="list-style-type: none"> inna niż zdefiniowana guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W) – częstsze dawkowanie nie jest dopuszczone w proponowanym programie lekowym, wyniki dla tego dawkowania umieszczono w raporcie ze względu na

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p style="text-align: center;">Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • leki anty-TNF: <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab w dawce 40 mg podawany podskórnie (s.c.) co 2 tygodnie (ADA 40), ○ etanercept w dawce 25 mg podawany podskórnie (s.c.) 2 razy w tygodniu (ETA 25), lub w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w tygodniu (ETA 50), ○ infliksymab w dawce 5 mg/kg m. c. podawany dożylnie (i.v.) w tygodniach 0., 2., i 6., a następnie co 8 tygodni (IFX 5), ○ certolizumab pegol podawany podskórnie (s.c.) w dawce 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie (CERT 200) lub 400 mg co 4 tygodnie (CERT 400), ○ golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu (GOL 50), lub, w przypadku pacjentów o masie ciała > 100 kg, w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu, a następnie w dawce 100 mg raz w miesiącu w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej po 3 lub 4 dawkach (GOL 100), • leki anty-IL-17: <ul style="list-style-type: none"> ○ iksekizumab podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., a następnie w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (IXA 80 Q4W), lub, u pacjentów ze współistniejącą łuszczycą plackowatą, podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., potem w dawce 80 mg w tygodniach 2., 4., 6., 8., 10., 12., a następnie w dawce podtrzymującej 80 mg co 4 tygodnie (IXE 80 Q2W), ○ sekukinumab, u pacjentów z współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNFα, w dawce 300 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 300 mg raz w miesiącu (SEC 300), 	<p>ich uwzględnienie w porównaniu pośrednim wykonanym przez Podmiot Odpowiedzialny</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne niż wymienione biologiczne lub syntetyczne DMARDs stosowane w leczeniu ŁZS lub stosowane w innym niż wskazane dawkowaniu lub drodze podania • csDMARDs • interwencje nefarmakologiczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<p>lub, u pozostałych pacjentów, w dawce 150 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 150 mg raz w miesiącu, z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej (SEC 150)</p> <ul style="list-style-type: none"> • JAKi: <ul style="list-style-type: none"> ○ tofacytynib w dawce 5 mg podawany doustnie (p.o.) 2 razy dziennie (TOF 5) • placebo (PBO) – komparator dodatkowy 	
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ocena objawów łuszczycowego zapalenia stawów:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź wg kryteriów ACR (<i>American College of Rheumatology</i>)- co najmniej 20%, 50% i 70% poprawa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20, ACR50, ACR70); ○ zapalenie palców (<i>dactylitis</i>) oraz ustąpienie zapalenia palców; ○ zapalenie przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>) – wskaźnik LEI (z ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i>) lub SPARCC (z ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index</i>) oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych; ○ odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA); ○ wskaźnik klinicznej aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS (z ang. <i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i>) oraz odsetek z niską aktywnością choroby/remisją ○ wskaźnik aktywności choroby DAS28 (z ang. <i>Disease Activity Index Score 28</i>) oraz odsetek chorych z odpowiedzią i remisją w DAS28; ○ zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI (z ang. <i>Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>); ○ odpowiedź wg kryteriów PsARC (z ang. <i>Psoriatic Arthritis Responder Criteria</i>); ○ odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (z ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>), obejmująca ocenę objawów związanych z postacią osiową; • Ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki • Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) 	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S); • <u>Ocena objawów łuszczycy:</u> <ul style="list-style-type: none"> o odpowiedź na leczenie w ogólnej ocenie badacza – IGA (z ang. Investigator’s Global Assessment)- całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy; o odpowiedź wg kryteriów PASI (z ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)- co najmniej 75%, 90% i 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie; • <u>Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności:</u> <ul style="list-style-type: none"> o ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (z ang. Health Assessment Questionnaire- Disability Index) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą; o ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (z ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą; o ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (<i>36-Item Short-form Health Survey</i>), w tym składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, ang. <i>Physical Component Summary</i>) i zdrowia psychicznego (MSC, z ang. <i>Mental Component Summary</i>) oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w tych podskalach; o dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI (z ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą; o ocena produktywności i codziennej aktywności- <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>; o ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D • <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), częstość występowania jakichkolwiek AEs, AEs związanych z leczeniem, ciężkich (<i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych (SAEs), AEs prowadzących do 	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zgonu, AEs o znaczeniu klinicznym (zakażeń, reakcji w miejscu podania, nowotworów, poważnych zdarzeń kardiologicznych, myśli lub zachowań samobójczych) immunogenności oraz zmian parametrów laboratoryjnych.	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne wczesnej fazy (I i II), badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • Opisy przypadków, artykuły z opiniami ekspertów, listy • Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania guselkumabu na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tremfya w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tremfya w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). 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. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, 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 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tremfya w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tremfya jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tremfya w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Tremfya. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Tremfya. Parametry te 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. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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 koszty 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.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)	
Skala rekomendacji	
	Silna rekomendacja za leczeniem daną terapią
	Warunkowa rekomendacja za leczeniem daną terapią
	Warunkowa rekomendacja przeciwko leczeniu daną terapią
	Silna rekomendacja przeciwko leczeniu daną terapią
	Brak jednoznacznych dowodów
Siła rekomendacji	
Silna	Większość dobrze poinformowanych pacjentów wybrałaby zalecane postępowanie, a klinicyści mogą kształtować proces leczenia zgodnie z nim.
Słaba	Wybory pacjentów będą się różnić w zależności od ich preferencji, a klinicyści muszą zapewnić opiekę nad nimi w zgodzie z ich preferencjami.
European League Against Rheumatism (EULAR)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
1a – przegląd systematyczny (z homogenicznością) RCTs	A – badania 1 poziomu
1b – pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)	
1c – <i>All or none</i>	
2a- przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kohortowych	B – badania 2 i 3 poziomu lub pojedyncze badania z 1 poziomu
2b- pojedyncze badanie kohortowe (zawierając w tym niskiej jakości RCTs, np. <80% badani follow-up)	
2c- badania wynikowe, badania ekologiczne	
3a – przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych	C – badania 4 poziomu lub pojedyncze badania z 2 lub 3 poziomu
3b – pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne	
4- analizy przypadków (w tym badania kohortowe i kliniczno-kontrolne słabej jakości)	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

5 – opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta o zasady fizjologii, badań laboratoryjnych lub ogólnych zasad D – badania 5 poziomu lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie

American College of Rheumatology i National Psoriasis Foundation (ACR)

Jakość dowodów

Wysoka	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią poziomu pewności co do oszacowanego efektu.
Umiarkowana	Dalsze badania będą miały wpływ na wartość oszacowanego efektu i mogą zmienić jego wynik.
Niska	Dalsze badania z dużym prawdopodobieństwem będą miały istotny wpływ na wartość oszacowanego efektu i najprawdopodobniej zmienią jego wartość.
Bardzo niska	Wszelkie oszacowania efektu są bardzo niepewne.

Stopnie rekomendacji (GR- Grades of Recommendation)

Silna	<p>Paneliści są przekonani, że pożądane efekty stosowania się do danego zalecenia przeważają nad efektami niepożądanymi (lub odwrotnie), więc postępowanie ma zastosowanie do wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów, a tylko niewielki odsetek klinicystów/pacjentów nie chce zastosować się do tego zalecenia. Przy tej rekomendacji używa się wyrażen „powinien użyć” lub „powinien być użyty”.</p> <p>Silne rekomendacje były zazwyczaj oparte na dowodach naukowych o umiarkowanej lub wysokiej jakości.</p>
Warunkowa	<p>Paneliści są zdania, że pożądane efekty stosowania się do rekomendacji prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi efektami, więc to działanie miałyby zastosowanie do większości pacjentów, ale niewielki odsetek klinicystów/pacjentów może nie chcieć przestrzegać tych rekomendacji. Z tego powodu warunkowe rekomendacje są wrażliwe na preferencje i zawsze wiążą się z koniecznością podjęcia wspólnych decyzji. Używa się wyrażenia „zalecane” lub „jest/byłoby zalecane” dla warunkowego zalecenia.</p> <p>Rekomendacje warunkowe są zazwyczaj oparte o dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości</p>

Spanish Society of Rheumatology (SCR)

Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
1a – przegląd systematyczny (z homogenicznością) RCTs	
1b – pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)	A – badania 1 poziomu
1c – <i>All or none</i>	
2a- przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kohortowych	B – badania 2 i 3 poziomu lub pojedyncze badania z 1 poziomu
2b- pojedyncze badanie kohortowe (zawierając w tym niskiej jakości RCTs, np. <80% badania follow-up)	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)	
2c- badania wynikowe, badania ekologiczne	
3a – przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych	
3b – pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne	C – badania 2 i 3 poziomu lub pojedyncze badania z 1 poziomu
4- analizy przypadków (w tym badania kohortowe i kliniczno-kontrolne słabej jakości)	
5 – opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta o zasady fizjologii, badań laboratoryjnych lub ogólnych zasad	D – badania 5 poziomu lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie
Italian Society for Rheumatology (ISR)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
1 – metaanalizy badań RCT lub wyniki z ≥ 1 badania RCT	A –spójne wyniki badań 1 poziomu
2 –wyniki z ≥ 1 badania nie-RCT lub ≥ 1 badania kohortowego	B – spójne wyniki badań 1 poziomu 2 lub 3 poziomu lub ekstrapolacja wyników z badań 1 poziomu
3 – wyniki z ≥ 1 badania kliniczno-kontrolnego	C – badania 4 poziomu lub ekstrapolacja wyników z badań 2 lub 3 poziomu
4- analizy przypadków (w tym badania kohortowe i kliniczno-kontrolne słabej jakości)	D – badania 5 poziomu lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie
5 – opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta o zasady fizjologii, badań laboratoryjnych lub ogólnych zasad	
British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji
1++ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku <i>bias</i>	
1+ – poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku <i>bias</i>	A –wyniki badań 1 poziomu
1- – metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku <i>bias</i>	
2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne lub badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku niespójności lub <i>bias</i> i wysokim prawdopodobieństwie powtarzalności	
2+ – poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku niespójności lub <i>bias</i> i umiarkowanym ryzyku braku powtarzalności	B – wyniki badań poziomu 2 lub ekstrapolacja wyników z badań 1 poziomu
2- – badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku niespójności lub <i>bias</i> i wysokim ryzyku braku powtarzalności	

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)	
3- analizy przypadków, serie przypadków	C – wyniki badań poziomu 3 lub ekstrapolacja wyników z badań 1 lub 2 poziomu
4 – opinia eksperta	D – wyniki badań poziomu 4 lub ekstrapolacja wyników z badań 2 lub 3 poziomu

10.2 Źródła finansowania oraz konflikty interesów w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 28. Źródła finansowania oraz konflikty interesów członków przygotowujących wytyczne w leczeniu ŁZS.

Towarzystwo (publikacja)	Źródło finansowania	Konflikt interesów
GRAPPA 2021 (Coates 2021)	bd.	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.
SIR 2021 (Manara 2021)	Finansowanie ze środków własnych SIR.	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.
EULAR 2019 (Gossec 2020)	Finansowanie ze środków własnych EULAR.	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.
ACR, SAA, SRATAN (Ward 2019)	bd.	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.
ACR i NPS 2018 (Singh 2019)	Finansowanie ze środków własnych ACR i NPS.	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.
SCR 2018 (Torre Alonso 2018)	Finansowanie ze środków własnych SCR	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.
ASAS i EULAR 2016 (van der Heijde 2017)	Finansowanie ze środków własnych ASAS i EULAR.	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.
BSR i BHPR (Hamilton 2017)	Finansowanie ze środków własnych BSR i BHPR.	Wskazano konflikty interesów członków zespołu przygotowującego wytyczne.

10.3 Opis często stosowanych narzędzi do pomiaru punktów końcowych w badaniach nad leczeniem chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów

10.3.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Skala PASI ocenia rozległość i nasilenie zmian skórnych. Rumieniowi, grubości wykwitów i nawarstwieniu łuski przypisuje się ocenę od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocne nasilenie zmian), natomiast zajęciu powierzchni ciała w czterech lokalizacjach (głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne) przypisuje

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

się od 0 (< 10% powierzchni) do 6 (90-100% powierzchni) punktów. Łączny wynik w skali może wynosić od 0 do 72 punktów, przy czym wyższa punktacja oznacza większe nasilenie zmian skórnych (Bożek 2016).

Dostępna literatura wskazuje, że skala PASI charakteryzuje się wysoką odtwarzalnością i powtarzalnością, choć posiada także pewne ograniczenia, jak np. niska wrażliwość w przypadku choroby nisko lub średnio nasilonej z zajęciem niewielkiej procentowej powierzchni ciała, nieliniowa zależność między nasileniem choroby a wynikiem PASI czy nieuwzględnianie zmian w niektórych okolicach ciała istotnych z perspektywy pacjenta (np. ręce). Mimo to, jako najczęściej stosowana i najpowszechniej znana, uważana jest za złoty standard w ocenie nasilenia objawów łuszczycy, z którym powinny korelować wszystkie nowe skale. W badaniach klinicznych coraz częściej stosuje się wskaźnik PASI-90, oznaczający 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu (Bożek 2016, Robinson 2011).

10.3.2 *Investigator's Global Assessment (IGA)*

Skala IGA (inaczej PGA, z ang. *Physician's Global Assessment*) jest jedną z najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych. Oceniane jest w niej średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku, zazwyczaj w 5-, 6- lub 7-stopniowej skali, obejmującej kategorie takie jak: brak zmian, zmiany łagodne, umiarkowane czy bardzo nasilone. W niektórych wersjach skali uwzględnione są pośrednie kategorie nasilenia zmian: prawie bez zmian, łagodne do umiarkowanego czy umiarkowane do ciężkiego. Istnieją dwie formy skali IGA: statyczna, służąca do jednorazowej oceny oraz dynamiczna, stosowana w celu określenia poprawy względem oceny początkowej po zastosowanym leczeniu. Ocenę skuteczności określa się 2-stopniową redukcją w wyniku IGA lub osiągnięciem wyniku „bez zmian” lub „prawie bez zmian” (PGA 0 lub 1) (Bożek 2016).

Istotną zaletą skali IGA jest jej prostota i łatwa interpretacja, choć dane dotyczące zmienności wyników przy ocenie przez różnych lekarzy są niejednoznaczne. Znacznym ograniczeniem pozostaje istnienie wielu wersji tej skali, co utrudnia porównywanie wyników między badaniami, a także brak możliwości określenia małych zmian nasilenia objawów. Ponadto w skali tej nieuwzględniana jest powierzchnia skóry zajęta chorobą (Bożek 2016, Robinson 2011).

10.3.3 Kryteria odpowiedzi wg *American College of Rheumatology* (ACR20/50/70)

Kryteria odpowiedzi na leczenie opracowane przez *American College of Rheumatology* opierają się na ocenie 7 parametrów ocenianych przez lekarza lub pacjenta (*Felson 1995*). ACR20 jest złożonym punktem końcowym zdefiniowanym poprzez spełnienie wszystkich wymienionych warunków:

- poprawa o $\geq 20\%$ w liczbie tkliwych stawów;
- poprawa o $\geq 20\%$ w liczbie obrzękniętych stawów;
- poprawa o $\geq 20\%$ w co najmniej 3 z 5 wymienionych:
 - ocena bólu przez pacjenta;
 - ocena aktywności choroby przez pacjenta;
 - ocena aktywności choroby przez lekarza;
 - ocena funkcjonowania fizycznego przez pacjenta;
 - poziom wskaźników stanu zapalnego (OB lub CRP) (*Felson 1995*).

Analogicznymi punktami końcowymi dla oceny odpowiedzi klinicznej są ACR50 i ACR70, oparte o odpowiednio 50- i 70-procentową poprawę w odniesieniu do tych samych parametrów (*Felson 1998*).

10.3.4 *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PSARC)

Skala PSARC to złożony wskaźnik odpowiedzi klinicznej, oceniany na podstawie liczby tkliwych lub obrzękniętych stawów (oceniane jest łącznie odpowiednio 68 i 66 stawów) oraz ocenie ogólnego stanu chorego przez pacjenta oraz lekarza w 5-stopniowej skali Likerta (niższy wynik w skali oznacza lepszy stan pacjenta). Osiągnięcie odpowiedzi klinicznej stwierdza się, gdy spełnione są co najmniej 2 z 4 poniższych warunków (w tym co najmniej 1 spośród tych oceniających liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów):

- obniżenie liczby tkliwych stawów o co najmniej 30%;
- obniżenie liczby obrzękniętych stawów o co najmniej 30%;
- poprawa wyniku oceny stanu chorego przez lekarza o co najmniej 1;
- poprawa wyniku samooceny stanu chorego o co najmniej 1 (*Mease 2011a*).

Dodatkowym warunkiem stwierdzenia odpowiedzi klinicznej jest brak pogorszenia w zakresie wszystkich wymienionych parametrów (*Mease 2011a*).

Ograniczeniem skali PSARC jest brak uwzględnienia innych objawów łuszczycowego zapalenia stawów, jak zapalenie przyczepów ścięgniastych lub zajęcia skóry oraz wysoki wskaźnik odpowiedzi stwierdzanych w grupach placebo w badaniach klinicznych, przez co jest używana przeważnie jako drugorzędowy punkt końcowy (Mease 2011a).

10.3.5 Ocena radiologiczna metodą Sharpa w modyfikacji ven der Heijde (vdh-S)

Skala vdh-S umożliwia ocenę nasilenia choroby na podstawie obrazu stawów i szpar stawowych w obrazowaniu rentgenowskim. Pierwotnie była używana do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po modyfikacji (polegającej na uwzględnieniu w ocenie dodatkowo stawów międzypaliczkowych dalszych dłoni) może być stosowana także w przypadku chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Ocena obejmuje stopień erozji stawu (nadżerki), zwężenie szpary stawowej, zwichnięcie lub podwichnięcie stawu, ankylozę, znaczną osteolizę (*gross osteolysis*) oraz obecność objawu „zastruganego ołówka” (*pencil in cup phenomenon*) w odniesieniu do określonych stawów rąk i stóp (van der Heijde 2005).

W przypadku stawów rąk za erozję można przyznać od 0 do 5 punktów, a dla stawów stóp od 0 do 10 punktów (od 0 do 5 punktów dla każdej strony stawu) dla poszczególnych stawów, przy czym wyższy wynik oznacza wyższy stopień erozji. Przyznaje się punkty za następujące cechy (a następnie sumuje):

- brak erozji – 0 punktów,
- niewielka erozja – 1 punkt,
- znaczna erozja nie przekraczająca linii środkowej – 2 punkty,
- znaczna erozja przekraczająca linię środkową – 3 punkty (van der Heijde 2005).

Zwężenie szpary stawowej można ocenić w skali od 0 do 4 punktów, według następującej punktacji:

- brak zwężenia – 0 punktów,
- asymetryczne lub minimalne zwężenie o maksymalnie 25% - 1 punkt,
- znaczne zwężenie o maksymalnie 50% - 2 punkty,
- znaczne zwężenie o 50-99% lub podwichnięcie stawu – 3 punkty,
- brak przestrzeni stawowej, cechy sugerujące ankylozę stawu lub zwichnięcie stawu – 4 punkty (van der Heijde 2005).

Znaczna osteoliza oraz objaw zaostrzonego ołówka punktowane są oddzielnie – stawom z jedną z tych cech przyznawany jest maksymalny wynik w zakresie oceny erozji oraz zwężenia szpary stawowej (*van der Heijde 2005*).

Maksymalny ogólny wynik dla rąk i stóp w zakresie erozji wynosi odpowiednio 200 i 120 punktów, a w zakresie zwężenia szpary stawowej odpowiednio 160 i 48 punktów. Sumaryczny wynik oceny pacjenta może wynosić przez to od 0 do 528 punktów, przy czym wyższa punktacja oznacza większe nasilenie zmian chorobowych (*van der Heijde 2005*).

10.3.6 28-joint Disease Activity Score (DAS28)

Skala DAS28 jest szeroko stosowanym wskaźnikiem aktywności choroby, obliczanym na podstawie liczby obrzękniętych stawów (spośród 28 badanych stawów) oraz ogólnej oceny stanu pacjenta i poziomu wskaźników stanu zapalnego (CRP lub OB). Wynik oceny może wynosić od 0 do 9,4, przy czym wyższy wynik oznacza wyższą aktywność choroby (*Wells 2009*).

Przy ocenie aktywności choroby można posłużyć się wskaźnikami bezwzględnyymi: wynik $\leq 3,2$ przyjmuje się jako niską aktywność choroby, a wynik $< 2,6$ jako próg remisji choroby (*Wells 2009*). Do oceny odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie opracowane zostały kryteria EULAR, uwzględniające obecny wynik w skali DAS28 oraz liczbą poprawę od wyniku wyjściowego, zgodnie z tabelą poniżej:

Tabela 29. Kryteria odpowiedzi klinicznej według EULAR przy użyciu wskaźnika DAS28 (za: *Fransen 2005*).

Obecny wynik DAS28	Poprawa DAS28 od wartości wyjściowej		
	$\geq 1,2$	$> 0,6$ i $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 3,2$	dobra odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
$> 3,2$ i $\leq 5,1$	umiarkowana odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
$> 5,1$	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

10.3.7 Leeds Dactylitis Index (LDI)

Skala LDI służy do oceny nasilenia zapalenia palców u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Mierzony jest stosunek obwodu zajętego palca do niezajętego odpowiedniego palca drugiej ręki, lub, w przypadku obecności zapalenia obu palców, do wartości normatywnej opartej na średnich populacyjnych. Stosunek ten mnożone jest przez współczynnik bolesności, mierzony w skali od 0 do 3, gdzie

wyższa wartość oznacza większą bolesność stawów. W uproszczonej wersji skali – **LDI basic** – bolesność jest mierzona binarnie (0 – brak tkliwości, 1 – obecna tkliwość) (Healy 2007).

10.3.8 *Leeds Enthesitis Index (LEI)*

Skala LEI służy do określenia stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgniowych (*enthesitis*) na podstawie obecności lub braku tkliwości w 6 lokalizacjach:

- boczne nadkłykcie obu kości ramiennych,
- przyśrodkowe kłykcie obu kości udowych,
- przyczepy obu ścięgien Achillesa (Mease 2011a).

W skali LEI można przyznać łącznie od 0 do 6 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza większe obciążenie zapaleniem przyczepów mięśniowych (Mease 2011a).

10.3.9 *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)*

Skala SPARCC jest używana do oceny zapalenia przyczepów ścięgniowych u pacjentów ze spondyloartropatią (tj. nie tylko w przypadku łuszczykowego zapalenia stawów). Oceniana jest obecność tkliwości w 16 lokalizacjach:

- obustronnie przyczep ścięgien Achillesa,
- obustronnie przyczep mięśnia czworogłowego uda,
- obustronnie przyczep rozciągnięta podeszwowego,
- obustronnie przyczep więzadła rzepki,
- obustronnie przyczep mięśnia nadgrzebieniowego,
- obustronnie nadkłykcie przyśrodkowe i boczne kości ramiennej,
- obustronnie krętarz większy kości udowej.

W skali SPARCC można przyznać łącznie od 0 do 16 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza większe obciążenie zapaleniem przyczepów mięśniowych (Mease 2011a).

10.3.10 *Minimal Disease Activity (MDA)*

Aktywność łuszczykowego zapalenia stawów jest określana jako minimalna, jeśli pacjent spełnia co najmniej 5 z 7 wymienionych kryteriów:

- liczba tkliwych stawów ≤ 1 ,
- liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 ,
- wynik ≤ 1 w skali PASI lub ≤ 3 w skali BSA,
- nasilenie dolegliwości bólowych ≤ 15 w skali VAS,
- ogólna aktywność choroby ≤ 20 w skali VAS,
- wynik $\leq 0,5$ w kwestionariuszu HAQ,
- liczba tkliwych przyczepów ścięgnistych ≤ 1 (Coates 2010).

10.3.11 Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)

Formularz HAQ-DI służy do oceny stanu funkcjonalnego pacjenta. Przy pomocy 20 pytań określany jest stopień trudności, z którą pacjent wykonuje czynności skupione w 8 grupach funkcjonalnych (ubieranie się, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwyt i aktywności życia codziennego). Punktacja w poszczególnych grupach wynosi od 0 (brak trudności) do 3 (niezdolność do wykonania czynności). Ostateczny wynik stanowi średnią 8 wyników cząstkowych dla poszczególnych grup (możliwe wyniki od 0 do 3), a wyższy wynik oznacza gorszy stan funkcjonalny pacjenta (Bruce 2003). Wykazano, że minimalną istotną różnicę (MID, z ang. *minimal important difference*), tj. najmniejszą zmianę uznawaną za klinicznie istotną, stanowi obniżenie wyniku w formularzu HAQ-DI o 0,35 (Mease 2011b).

10.3.12 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Skala ASDAS była pierwotnie opracowana do oceny pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Ocena obejmuje następujące parametry (dla ocen w skali od 0 do 10 wyższa ocena oznacza większe nasilenie danego objawu):

- ból pleców (w skali od 0 do 10),
- ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta (w skali od 0 do 10),
- ocena tkliwości/obrzęków stawów (w skali od 0 do 10),
- czas trwania sztywności porannej (w skali od 0 [brak sztywności porannej] do 10 [sztywność poranna trwająca ≥ 2 godziny]),
- stężenie CRP [mg/l] lub OB (Sieper 2009).

Wskaźnik ASDAS jest obliczany na podstawie jednego z poniższych wzorów, przy czym preferowane jest obliczanie wskaźnika na podstawie stężenia CRP (ASD_{CRP}):

- ASD_{CRP} : $0,121 \times \text{ocena bólu pleców} + 0,110 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,073 \times \text{ocena tkliwości/obrzęku stawów} + 0,058 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,579 \times \ln(CRP+1)$;
- ASD_{OB} : $0,079 \times \text{ocena bólu pleców} + 0,113 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,086 \times \text{ocena tkliwości/obrzęku stawów} + 0,069 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,293 \times \sqrt{OB}$ (Sieper 2009).

10.3.13 Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Wskaźnik PASDAS służy do określania aktywności łuszczycowego zapalenia stawów. Określany jest na podstawie 8 parametrów, którym przypisywana jest obliczona metodą regresji liniowej waga:

- ogólna aktywność choroby oceniana przez pacjenta w skali VAS,
- ogólna aktywność choroby oceniana przez lekarza w skali VAS,
- liczba obrzękniętych stawów spośród 66 określonych stawów,
- liczba tkliwych stawów spośród 68 określonych stawów,
- poziom CRP,
- nasilenie zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali LEI,
- obecność zapalenia palców,
- wynik sumaryczny w zakresie komponentu fizycznego (PCS) formularza SF-36 (Helliwell 2013).

Za punkty odcięcia niskiej i wysokiej aktywności choroby przyjmuje się odpowiednio 3,2 oraz 5,4 punktu (Helliwell 2014).

10.3.14 Arithmetic Mean of the Desirability Function (AMDF) i Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Composite Score (wskaźnik GRACE)

Wskaźnik AMDF obliczane jest na podstawie odpowiednio przekształconych wymienionych parametrów:

- liczba tkliwych stawów spośród 68 ocenianych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów spośród ocenianych 66 stawów,
- wynik w kwestionariuszu *Health Assessment Questionnaire* (HAQ),

- ogólna aktywność choroby (zapalenie stawów i łuszczyca) oceniana przez pacjenta w skali VAS,
- ogólna aktywność choroby skóry przez pacjenta w skali VAS,
- ogólna aktywność zapalenia stawów oceniana przez pacjenta w skali VAS,
- wynik w skali PASI,
- wskaźnik jakości życia u pacjentów z łuszcycowym zapaleniem stawów (PsAQoL, z ang. *Psoriatic Arthritis Quality of Life Index*), obliczany na podstawie wyniku w kwestionariuszu HAQ oraz w kwestionariuszu SF-36 (domeny PCS i MCS).

Ostateczny wynik AMDF jest średnią powyższych parametrów, zawierającą się w przedziale od 0 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy stan pacjenta. Alternatywnie na podstawie AMDF można obliczyć wskaźnik GRACE = $(1 - \text{AMDF}) \times 10$, wynoszący od 0 do 10, przy czym wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta (Helliwell 2013, Helliwell 2014).

10.3.15 Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)

Skala mCPDAI ocenia 4 obszary aktywności choroby: obrzęki/bóle stawów obwodowych, chorobę skóry, zapalenie przyczepów ścięgnistych i zapalenie palców (w oryginalnej wersji skali oceniane są też objawy ze strony kręgosłupa). Dla każdego obszaru przypisuje się punkty w zakresie 0-3 zgodnie z określonymi kryteriami, opisanymi w tabeli poniżej. Wyniki dla każdego obszaru są następnie sumowane, aby dać ostateczny wynik mieszczący się w przedziale od 0 do 12 (Helliwell 2014, Mumtaz 2011).

Tabela 30. Punktacja dla poszczególnych ocenianych obszarów aktywności choroby w skali mCPDAI (Mumtaz 2011).

Obszar aktywności choroby	1 punkt (objawy łagodne)	2 punkty (objawy umiarkowane)	3 punkty (objawy ciężkie)
Obrzęki/bóle stawów obwodowych	≤ 4 zajęte stawy i brak upośledzenia funkcji (HAQ $\leq 0,5$)	≤ 4 zajęte stawy i upośledzenie funkcji LUB > 4 zajęte stawy i brak upośledzenia funkcji	> 4 zajęte stawy i upośledzenie funkcji
Choroba skóry	PASI ≤ 10 i DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10 i DLQI > 10 LUB PASI > 10 i DLQI ≤ 10	PASI > 10 i DLQI > 10
Zapalenie przyczepów ścięgnistych	≤ 3 zajęte obszary i brak upośledzenia funkcji (HAQ $\leq 0,5$)	≤ 3 zajęte obszary i upośledzenie funkcji LUB > 3 zajęte obszary i brak upośledzenia funkcji	> 3 zajęte obszary i upośledzenie funkcji
Zapalenie palców	≤ 3 zajęte palce i brak upośledzenia funkcji (HAQ $\leq 0,5$)	≤ 3 zajęte palce i upośledzenie funkcji LUB	> 3 zajęte palce i upośledzenie funkcji

Obszar aktywności choroby	1 punkt (objawy łagodne)	2 punkty (objawy umiarkowane)	3 punkty (objawy ciężkie)
		> 3 zajęte palce i brak upośledzenia funkcji	

HAQ – kwestionariusz oceny stanu zdrowia (z ang. *health assessment questionnaire*), wynik oblicza się jedynie w przypadku obecności danego objawu u pacjenta;

0 punktów dla obszaru choroby przyznaje się, jeśli dany objaw nie występuje u pacjenta.

10.3.16 *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)*

Wskaźnik aktywności choroby dla łuszczycowego zapalenia stawów DAPSA jest obliczany jako suma następujących wartości:

- liczba tkliwych stawów (0-68);
- liczba obrzękniętych stawów (0-66);
- stężenie CRP (mg/dl);
- ocena bólu przez pacjenta w skali VAS (0-10);
- ocena ogólnej aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0-10).

Punkty odcięcia dla aktywności choroby wynosi 18,5 (niska aktywność) i 45,1 (wysoka aktywność) (*Helmiwell 2014*).

10.3.17 *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*

Skala BASDAI została opracowana jako przedmiot samooceny zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Metodologia oceny polega na sześciu pytaniach dotyczących pięciu głównych objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa., aby wskazać poziom objawów w trakcie tygodnia w następujących kwestiach:

- A - zmęczenie;
- B - ból kręgosłupa;
- C - ból stawów obwodowych;
- D - zapalenie przyczepów ścięgnistych;
- E - jakościowa sztywność poranna;
- F - ilościowa sztywność poranna (0 – brak sztywności, 10 – sztywność trwająca ≥ 2 godziny).

Wyniki w skali BASDAI oblicza się za pomocą wzoru $0,2 \times (A+B+C+D+0,5 \times [E+F])$. Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby, a za granicę aktywności choroby przyjmuje się 4 punkty. Zmniejszenie wyniku o 50% lub o dwa punkty uważa się za istotne klinicznie (Zochling 2006, Zochling 2011).

10.3.18 *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

Kwestionariusz DLQI jest często używany do oceny wpływu problemów skórnych na codzienne życie pacjenta. Kwestionariusz DLQI zawiera 10 pozycji z czterema wariantami odpowiedzi na temat dolegliwości występujących w ostatnim tygodniu. Suma wyniku DLQI mieści się w zakresie od 0 do 30, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy wpływ łuszczycy na codzienne życie pacjentów. Określono, że dla zmian o charakterze dermatologicznym w tej skali zmiana o 5 punktów jest uznawana za znaczącą (Finlay 1994, Khilji 2002).

10.3.19 *36-Item Short Form Health Survey (SF-36)*

Kwestionariusz SF-36 (Short Form – 36) jest jednym z najczęściej stosowanym sposobem oceny jakości życia w chorobie. Zawiera 36 elementów, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego stanu zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, ograniczeń z powodu problemów emocjonalnych i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy, oceniane w skali 0-100, składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental Component Score*), których wyniki są transformowane liniowo do wyniku o średniej 50 i odchyleniu standardowym 10. W formularzu SF-36 wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Lillegraven 2007, Turska 2009). W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów nie określono wartości odcięcia dla istotnej klinicznie zmiany w kwestionariuszu SF-36. W badaniach klinicznych dotyczących różnych populacji pacjentów w celu zdefiniowania minimalnej zmiany istotnej klinicznie często zachowawczo przyjmowana jest granica wzrostu o ≥ 5 punktów w obu skalach formularza (PCS i MCS) (Richtlin 2021).

10.3.20 *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue (FACIT – Fatigue)*

Kwestionariusz FACIT-*Fatigue* składa się z 13 stwierdzeń (np. „czuję się zmęczony”), które oceniają poziom zmęczenia i znużenia pacjenta w ciągu ostatnich 7 dni. Każde twierdzenie jest oceniane w 5-stopniowej skali, odzwierciedlającej jego zgodność z rzeczywistym odczuwaniem zmęczenia przez pacjenta

(0 – pacjent w ogóle nie zgadza się z twierdzeniem, 4 – pacjent bardzo mocno zgadza się ze stwierdzeniem). Wyniki mogą wynieść od 0 do 52 punktów, a niższe wyniki odzwierciedlają większe nasilenie zmęczenia. Mimo że skala FACIT-*Fatigue* nie została przygotowana dla ŁZS to rozróżnia ona pacjentów zdrowych i cierpiących na tę jednostkę chorobową. Wykazuje także korelację z obrzękniętą liczbą stawów i liczbą stawów objętych czynnym stanem zapalnym. Zmiana o cztery punkty w tej skali jest uznawana za znaczącą (Cella 2005, Chandran 2007).

10.3.21 Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems (PROMIS-29)

Skala PROMIS-29 jest skierowana do osób dorosłych (od 18 roku życia). Jest to zbiór krótkich formularzy zawierający po 4 pozycje dla każdej z siedmiu kategorii (depresja, lęk [*anxiety*], funkcjonowanie fizyczne, wpływ bólu na funkcjonowanie, zmęczenie [*fatigue*], zaburzenia snu i zdolności do uczestniczenia w rolach i działaniach społecznych). PROMIS-29 zawiera również dodatkową numeryczną skalę oceny natężenia bólu NRS (0-10). Nie jest to skala stworzona dla oceny ŁZS, ale uniwersalna i przydatna w innych chorobach. Wszystkie aspekty poza funkcjonowaniem fizycznym są oceniane w trakcie ostatnich siedmiu dni. Surowy wynik dla każdej kategorii jest przeliczany na wynik standaryzowany ze średnią 50 i odchyleniem standardowym 10. Standaryzowany wynik *T-Score* jest podawany jako wynik końcowy dla każdego pacjenta. Intensywność bólu jest pokazywana w formie surowych odpowiedzi (0-10). Wyższy wynik *T-score* oznacza „więcej” pojęcia ocenianego w danej domenie, tj. wyższy wynik dla funkcjonowania fizycznego oznacza pełniejsze i lepsze funkcjonowanie, a wyższy wynik dla depresji oznacza większe jej nasilenie. Wartości odcięcia minimalnej istotnej różnicy (MID, z ang. *minimal important difference*) dla poszczególnych kategorii nie zostały określone dla populacji chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. W tabeli poniżej zestawiono wartości MID określone dla innych populacji chorych dla 4-elementowych formularzy PROMIS (HealthMeasures 2021).

Tabela 31. Wartości odcięcia minimalnej istotnej różnicy dla kategorii ocenianych w formularzu PROMIS-20 (HealthMeasures 2021).

Kategoria	Minimalna istotna różnica	Populacja
Lęk (<i>anxiety</i>)	zmiana o 4 punkty	pacjenci z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym i współistniejącą depresją i/lub lękiem (<i>anxiety</i>)
Depresja	zmiana o 3-4 punkty	pacjenci z przewlekłym bólem dolnego odcinka płaców, bólem związanym z chorobą zwyrodnieniową stawu

Kategoria	Minimalna istotna różnica	Populacja
		biodrowego lub kolanowego lub pacjenci po udarze mózgu
Zmęczenie (<i>fatigue</i>)	zmiana o 2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
Wpływ bólu na funkcjonowanie	zmiana o 2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
	zmiana o 2 punkty	pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Zdolność do uczestniczenia w rolach i działaniach społecznych	zmiana o 1-2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
Funkcjonowanie fizyczne	zmiana o 1-2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
Zaburzenia snu	zmiana o 2,5 punktu	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
Wartości odcięcia opracowane metodą <i>bookmarking</i>		
Wpływ bólu na funkcjonowanie	Polepszenie: zmiana o 10 punktów (wg pacjentów i lekarzy) Pogorszenie: zmiana o 10 punktów (wg pacjentów), zmiana o 5 punktów (wg lekarzy)	pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Zmęczenie (<i>fatigue</i>)	Polepszenie: zmiana o 15 punktów (wg pacjentów i lekarzy) Pogorszenie: zmiana o 10 punktów (wg pacjentów), zmiana o 5 punktów (wg lekarzy)	pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

10.3.22 *Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*

NAPSI to najczęściej stosowana skala wykorzystywana do oceny nasilenia zmian łuszczykowych w obrębie paznokci. Wskaźnik NAPSI opiera się na ocenie płytki paznokcia i wału paznokciowego. Każdy paznokieć dzieli się linią poziomą i pionową na cztery kwadranty i następnie ocenia się każdy z nich. Zaburzenia macierzy paznokcia opisuje się jako: naporstkowanie, leukonychię, kruchość płytki, czerwone plamki na obłączku. Do zaburzeń łożyska paznokcia zalicza się: onycholizę, hiperkeratozę podpaznokciową, plamy olejowe, linijne krwawienia. Za każdy objaw obecny w danym kwadrancie przydzielany jest 1 punkt. W najdokładniejszym wariantcie badania, w przypadku łącznej oceny paznokci dłoni i stóp, NAPSI może maksymalnie wynosić 640 punktów (Bożek 2016).

10.3.23 Zestaw kluczowych domen punktów końcowych zalecanych w raporcie grupy roboczej OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*)

Tabela 32. Przykładowe narzędzia do oceny kluczowych domen punktów końcowych wg OMERACT (za: *Leung 2018*).

Domena punktów końcowych	Narzędzia pomiaru punktu końcowego
Mięśniowo-szkieletowa aktywność choroby	
Zapalenie stawów	Liczba obrzękniętych (n = 66) lub tkliwych (n = 68) stawów
Zapalenie palców	<i>Leeds Dactylitis Index</i> (LDI) (punktacja 0-60) LDI <i>basic</i> (punktacja 0-20, bez stopniowania zapalenia)
Zapalenie przyczepów ścięgniastych	<i>Leeds Enthesitis Index</i> (LEI) (oceniane w 6 lokalizacjach) <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index</i> (SPARCC) (oceniane w 16 lokalizacjach) <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score</i> (MASES) (oceniane w 13 lokalizacjach) <i>Impact Index</i> (oceniane w 4 lokalizacjach)
Objawy ze strony kręgosłupa	Narzędzia w trakcie badań
Skórna aktywność choroby	
Skóra	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI) <i>Psoriasis Body Surface Area</i> (BSA) <i>Target psoriatic skin lesion score</i> (0–12) <i>Physician/investigator global assessment of psoriasis</i> (PSGA/PGA/IGA) (0–5) <i>Mean Body Surface Area involved</i> <u>PROMs:</u> <i>Psoriasis Symptom Inventory</i> (PSI) <i>Psoriasis Symptom Diary</i> (PSD) Najintensywniejszy świadek w skali VAS <i>Patient Assessment Skin Status</i> (Likert)
Paznokcie	<u>Oceniane przez lekarza poprzez oglądanie:</u> <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> (NAPSI) (punktacja 0–80 w ocenie paznokci rąk lub 0–160 w ocenie paznokci rąk i stóp) <i>Modified Nail Psoriasis Severity Index</i> (mNAPSI) (0–130) <i>Target NAPSI score</i> (0–13) <i>VAS Nail Psoriasis</i>
Ból	<u>PROMs:</u> Ocena w skali VAS 0-100 lub w skali NRS 0–10 <i>PROMIS Pain Intensity</i> <i>PROMIS Pain Interference</i>
Ocena ogólna stanu pacjenta	Ocena w skali VAS/NRS (ukierunkowana na łuszczycę/zapalenie stawów/chorobę skóry)

Domena punktów końcowych	Narzędzia pomiaru punktu końcowego
Funkcjonowanie fizyczne	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) SF-36 Physical Function domain PROMIS Physical Function
Jakość życia związana ze zdrowiem/ wpływ na życie	<u>PROMs:</u> Ukierunkowane na ŁZS: PsAID Ogólne: SF36 PCS/MCS wraz z 8 domenami, PROMIS Profiles Ogólne dermatologiczne: <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>
Zmęczenie	<u>PROMs:</u> <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue</i> SF-36 Vitality domain PROMIS Fatigue Ocena w skali VAS/NRS <i>Fatigue Severity Score (FSS)</i> <i>Fatigue Assessment Scale (FAS)</i> <i>Bristol RA Fatigue (BRAf)</i> (3 skale NRS) <i>Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF)</i>
Ogólnoustrojowy stan zapalny	CRP OB

CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C-reactive protein*), MCS – *Mental Summary Scale* z formularza SF-36, NRS- skala numeryczna, z ang. *numeric rating scale*, OB – odczyn Biernackiego, PCS – *Physical Summary Scale* z formularza SF-36, PROMIS -*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*, PROMs – punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. *patient-related outcome measures*), PsAID – *Psoriatic Arthritis Impact of Disease*, SF-36 – *Medical Outcome Short Form 36*, VAS – wizualna skala analogowa, z ang. *visual analogue scale*.

10.4 Analiza komparatorów we wcześniejszych analizach AOTMiT

Informacje o komparatorach zaczerpnięto z ocen dotyczących wskazań zbliżonych do rozważanego dla guselkumabu tj. łuszczycowego zapalenia stawów. Wśród leków, które były analizowane przez AOTMiT w latach 2013-2021 znaleziono rekomendacje dotyczące: adalimumabu, iksekizumabu, tofacytynibu, sekukinumabu, apremilastu, certolizumabu pegol oraz golimumabu. Informacje o komparatorach pochodziły głównie z Analiz Weryfikacyjnych Agencji. W większości analiz komparatorami były leki aktualnie refundowane w ramach programu lekowego, a w części przypadków dla określonych populacji także konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs). W tabeli poniżej zestawiono ostatnio oceniane technologie medyczne z uwzględnionymi komparatorami i uwagami od ekspertów oraz analityków AOTMiT. W części analiz nie znaleziono odpowiednich komparatorów ze względu na wyłączenie jawności niektórych części analizy.

Tabela 33. Komparatory wskazywane dla leków w programie lekowym dotyczącym łuszczycowego zapalenia stawów w dotychczasowych ocenach AOTMiT w latach 2013-2021.

Wnioskowana technologia medyczna	Dokument źródłowy	Komparatory wskazane przez ekspertów klinicznych	Komparatory wskazane przez wnioskodawcę	Komparatory wskazane przez analityków AOTMiT
Adalimumab	AWA 224/2019	bd.	<p>populacja A (chorzy, u których uprzednio zastosowano co najmniej 1 csDMARDs):</p> <p>csDMARDs (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, chlorochinina)</p> <p>populacja B (chorzy, kwalifikujący się do leczenia w ramach programu lekowego):</p> <p>adalimumab certolizumab pegol etanercept golimumab infliksymb sekukinumab</p> <p>populacja C (chorzy spełniający kryteria wyłączenia z programu lekowego z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby):</p> <p>csDMARDs</p>	Wybór wnioskodawcy został uznany za zasadny.

Wnioskowana technologia medyczna	Dokument źródłowy	Komparatory wskazane przez ekspertów klinicznych	Komparatory wskazane przez wnioskodawcę	Komparatory wskazane przez analityków AOTMiT
Iksekizumab	AWA 100/2019	inhibitory TNF α inhibitory IL-17 apremilast cyklosporyna leflunomid metotreksat sulfasalazyna	bd. (1 komparator)	Wybór wnioskodawcy został uznany za niewystarczający. W opinii Agencji jako komparatory powinny być uwzględnione wszystkie leki finansowane w ramach programu lekowego B.35 i stanowiące aktualną praktykę kliniczną.
Tofacytynib	AWA 99/2019	inhibitory TNF α inhibitory IL-17/IL-17A apremilast cyklosporyna leflunomid metotreksat sulfasalazyna ustekinumab	adalimumab certolizumab pegol etanercept golimumab infliksymab sekukinumab	Komparatory wybrane przez wnioskodawcę uznano za zasadne. Uznano za zasadne uwzględnienie dodatkowo iksekizumabu ze względu na toczący się równoległy proces refundacyjny.
Sekukinumab	AWA 056/2017 ⁵	adalimumab etanercept infliksymab leki klasyczne (np. metotreksat, cyklosporyna)	adalimumab etanercept golimumab infliksymab leczenie standardowe (glikokortykosteroidy, metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) w uzupełnieniu uwzględniono także certolizumab	Wybór wnioskodawcy został uznany za zasadny.
	AWA 055/2017	adalimumab certolizumab pegol etanercept golimumab infliksymab	adalimumab certolizumab pegol etanercept golimumab infliksymab	Wybór wnioskodawcy został uznany za zasadny.
Apremilast	AWA 167/2016 AWA 168/2016	adalimumab etanercept golimumab certolizumab infliksymab brak komparatora	brak komparatora	adalimumab etanercept golimumab infliksymab w przypadku chorych, u których powyższe leki są przeciwwskazane lub nie mogą być zastosowane: brak komparatora
Certolizumab pegol	AWA 95/2016	adalimumab etanercept infliksymab	adalimumab etanercept golimumab	Wybór wnioskodawcy został uznany za zasadny.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wnioskowana technologia medyczna	Dokument źródłowy	Komparatory wskazane przez ekspertów klinicznych	Komparatory wskazane przez wnioskodawcę	Komparatory wskazane przez analityków AOTMiT
		golimumab ustekinumab [®]	infliksymab	
Certolizumab pegol	AWA 260/2014	adalimumab etanercept golimumab infliksymab	adalimumab etanercept golimumab infliksymab ustekinumab	Wybór wnioskodawcy został uznany za zasadny dla adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu. Wskazano, że ustekinumab nie jest refundowany w Polsce.
Golimumab	AWA 082/2013 AKL 082/2013	adalimumab etanercept infliksymab	bd. [^]	Wybór wnioskodawcy został uznany za zasadny

csDMARDs - konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*);

⁵ populację docelową wniosku stanowili pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym i ze współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;

[®] lek nierefundowany w Polsce, prawdopodobnie ekspert powinien wskazać w tym miejscu golimumab,

[^] w Analizie Klinicznej wnioskodawcy wskazano, że celem opracowania jest ocena zastosowania leków z grupy inhibitorów TNF- α .

10.5 Opis komparatorów

10.5.1 Hyrimoz (adalimumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Hyrimoz z dnia 1 grudnia 2021 r. (*ChPL Hyrimoz 2021*).

Tabela 34. Opis komparatora – Hyrimoz (adalimumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 6250 Kundl Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<u>Hyrimoz 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły</u> EU/1/18/1286/007 <u>Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły</u> EU/1/18/1286/001 EU/1/18/1286/002 EU/1/18/1286/003 <u>Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</u> EU/1/18/1286/004 EU/1/18/1286/005 EU/1/18/1286/006

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	1 grudnia 2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α).
Kod ATC		L04AB04
Dostępne preparaty		Hyrimoz 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
		Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
		Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	<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>Działanie farmakodynamiczne</u>	Po leczeniu adalimumabem 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 adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia. Po leczeniu adalimumabem 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.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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 pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (VSS) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2. tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 $\mu\text{g/ml}$ (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 $\mu\text{g/ml}$ (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m^2 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 $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV - współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (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/m^2 pc., średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, po podawaniu dawki 24 mg/m^2 pc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24 tygodniu) wyniosły $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 $\mu\text{g/ml}$, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom należącym do populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą), średnie \pm SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych, średnie (\pm SD) minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym, w 68 tygodniu wynosiło $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. *trough concentration*) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 $\mu\text{g/ml}$ w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia łącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 $\mu\text{g/ml}$.

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 ścięgniastych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa 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.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 $\mu\text{g/ml}$. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenie minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 12 $\mu\text{g/ml}$. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 $\mu\text{g/ml}$.

U pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży 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 (\pm SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (\pm SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ 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 (\pm SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 $\mu\text{g/ml}$. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczane przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8 $\mu\text{g/ml}$.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki wysycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 $\mu\text{g/ml}$.

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka określano, stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczycza u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z WMIZS (pJIA i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA, odpowiednio „czysta” lub „prawie czysta”. Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta” lub „prawie czysta” zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Eliminacja

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wskazanie	<p>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 adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. <i>anti-adalimumab antibodies</i> - AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.</p>
	<p><u>Niewydolność wątroby lub nerek</u></p> <p>Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.</p> <p>Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów</i></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <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> <p><u>Specjalne populacje</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie jest wymagana zmiana dawkowania.</p>

Przeciwwskazania*Niewydolność nerek i (lub) wątroby*

Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Hyrimoz podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie 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 leczniczym Hyrimoz. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem leczniczym Hyrimoz nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, 12 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, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Hyrimoz.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu leczniczego Hyrimoz należy wstrzymać do czasu opanowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu leczniczego Hyrimoz u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie 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 ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab 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 leczniczym Hyrimoz 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 Przypominającej 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 leczniczym Hyrimoz.

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 leczniczego Hyrimoz, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Hyrimoz, 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 adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu 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 leczniczym Hyrimoz lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab 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 leczniczego Hyrimoz. 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 adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz, 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 leczniczym Hyrimoz, 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 leczniczego Hyrimoz i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, 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 leczniczego Hyrimoz u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu leczniczego Hyrimoz, 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 leczniczym Hyrimoz 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 adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Hyrimoz i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem 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 adalimumabu 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 leczniczego Hyrimoz. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Hyrimoz.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Hyrimoz 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 15 badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz. 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.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt leczniczy Hyrimoz 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, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz 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 do wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Hyrimoz mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG). 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 adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Hyrimoz u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Hyrimoz jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Hyrimoz u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem leczniczym Hyrimoz może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem leczniczym Hyrimoz u pacjenta wystąpią objawy

wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem leczniczym Hyrimoz.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Ciężkie 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 DMARD (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem 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.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce 0,8 ml, co oznacza że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Hyrimoz powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Hyrimoz, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

10.5.2 Cimzia (certolizumab pegol)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Cimzia z dnia 3 grudnia 2021 r. (*ChPL Cimzia 2021*).

Tabela 35. Opis komparatora – Cimzia (certolizumab pegol).

Zagadnienia rejestracyjnej	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
Daty	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	3 grudnia 2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kod ATC	L04AB05
Dostępne preparaty	Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u>
	Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 <i>in vitro</i>), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β).
	Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β 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.
	Właściwości farmakokinetyczne
	Stężenia certolizumabu pegol w osoczu były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Farmakokinetyka obserwowana u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorych na łuszczycę była taka sama jak u osób zdrowych.
	<u>Wchłanianie</u>
	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%).
	<u>Dystrybucja</u>
	W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pozorną objętość dystrybucji (V/F) oszacowano na 8,01 l a w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z łuszczycą plackowatą była ona na poziomie 4,71 l.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Biotransformacja i eliminacja

Pegylacja, czyli kowalენტne 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 ($t_{1/2}$) 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%. W ocenie za pomocą wcześniejszej metody ELISA, 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%. U chorych na łuszczycę wartość klirensu po podaniu podskórnym wynosiła 14 ml/h przy zmienności osobniczej 22,2% (CV).

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 wydalana przez nerki.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę certolizumabu pegol ani frakcji PEG. Jednak analiza populacyjna danych farmakokinetycznych u osób z lekko zaburzoną czynnością nerek nie wykazała wpływu na klirens kreatyniny. Z uwagi na niewystarczające dane nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Farmakokinetyka frakcji PEG prawdopodobnie jest zależna od czynności nerek, ale nie była oceniana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Nie zaobserwowano zależności od wieku w analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wśród których było 78 osób (13,2% badanej populacji) w wieku 65 lat lub

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.

Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominieli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość wstrzykiwacza półautomatycznego (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem wstrzykiwacza półautomatycznego, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która z form roztworu do wstrzykiwań jest dla niego najbardziej odpowiednia.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).

Identyfikowalność

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 Przypominającej 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 konsultację 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 45 gruźlicą i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebycia 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/utruty 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 po wprowadzeniu do obrotu 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 Merckela. 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, bladość). 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.

Wrażliwość na lateks

Ośłona igły wewnątrz zdejmowanej nasadki wstrzykiwacza półautomatycznego z produktem Cimzia zawiera pochodną naturalnego lateksu. Kontakt z naturalnym lateksem może wywołać ciężkie reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks. Jak dotąd, w zdejmowanej nasadce wstrzykiwacza półautomatycznego z produktem Cimzia nie stwierdzono antygenowego białka lateksu. Mimo to nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego ryzyka reakcji nadwrażliwości u osób wrażliwych na lateks.

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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)

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	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><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>
	Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany.

10.5.3 Erelzi (etanercept)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Erelzi z dnia 20 października 2021 r. (*ChPL Erelzi 2021*).

Tabela 36. Opis komparatora – Erelzi (etanercept).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 A-6250 Kundl Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<u>Erelzi 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u> EU/1/17/1195/001 EU/1/17/1195/002 EU/1/17/1195/003 EU/1/17/1195/004 EU/1/17/1195/013 EU/1/17/1195/014

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

	<u>Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u>
	EU/1/17/1195/005
	EU/1/17/1195/006
	EU/1/17/1195/007
	EU/1/17/1195/008
	<u>Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</u>
	EU/1/17/1195/009
	EU/1/17/1195/010
	EU/1/17/1195/011
	EU/1/17/1195/012
Daty	
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	20 października 2021
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α)
Kod ATC	L04AB01
Dostępne preparaty	Erelzi 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym 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.

Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

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 etanerceptu, 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_{max} 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ vs. 316 $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ etanerceptu w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu ($n = 21$) vs. etanercept 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.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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 etanerceptu 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.

Liniowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

Wskazanie

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące etanercept w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10-17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby

Produkt Erelzi jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg

Dawkowanie

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.

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 nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Dawkowanie i sposób podawania

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Przeciwwskazania

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18-64 lat.

Dzieci i młodzież

Produkt Erelzi jest dostępny wyłącznie w ampułko-strzykawce 25 mg oraz ampułko-strzykawce i wstrzykiwaczu 50 mg. W związku z tym nie ma możliwości podania produktu Erelzi pacjentom, u których konieczne jest podanie mniejszej dawki niż pełna dawka 25 mg lub 50 mg. Produktu Erelzi nie należy stosować u pacjentów, u których konieczne jest podanie innej dawki niż pełna dawka 25 mg lub 50 mg. Jeśli wymagane jest podanie innej dawki, należy stosować inne produkty zawierające etanercept zapewniające taką możliwość. Dawkowanie etanerceptu zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Erelzi u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Erelzi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Erelzi u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowaniaZakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia produktem Erelzi, 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 zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych etanerceptem. 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 Erelzi, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Erelzi należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etanerceptu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Erelzi 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 etanerceptem.

Przed rozpoczęciem podawania produktu Erelzi, 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 skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie 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 Erelzi w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania produktu Erelzi. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Erelzi.

W trakcie leczenia produktem Erelzi 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 etanercept. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem produktu Erelzi, 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 produktu Erelzi u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Erelzi 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 Erelzi 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 etanercept. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Erelzi u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

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

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu 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 etanerceptu. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Erelzi należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Erelzi) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych etanerceptem 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 Erelzi, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etanerceptu 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 etanerceptem. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym etanercept, 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 etanercept. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących etanercept 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 Erelzi. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym etanercept. 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 etanercept, 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 etanerceptu. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Erelzi może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych etanerceptem 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 Erelzi. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Erelzi 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 bladeść). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić produkt Erelzi.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych etanerceptem. Dodatkowo zgłaszano 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 etanerceptem 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 produkt Erelzi 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 etanerceptu i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których etanercept i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania etanerceptu z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania etanerceptu 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 etanerceptu 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 Erelzi pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących etanercept 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 etanerceptu 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 etanerceptem.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano etanercept lub placebo, etanercept nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych etanerceptem był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Erelzi w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Erelzi 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 etanerceptem średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności etanerceptu w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej. Produkt Erelzi nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia etanerceptem u pacjentów przyjmujących przeciwcukrzycowe produkty lecznicze zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych produktów leczniczych 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 etanercept. 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 Erelzi.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**Erelzi zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 25 mg lub 50 mg, to znaczy, że lek jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Leczenie produktem Erelzi 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).

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.5.4 Cosentyx (sekukinumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Cosentyx z dnia 21 lutego 2022 r. (*ChPL Cosentyx 2022*).

Tabela 37. Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/980/012-013
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	21 lutego 2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
Kod ATC		L04AC10
Dostępne preparaty		Cosentyx 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej.

W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych łuszczycy plackowatej, była istotnie zmniejszona.

Wykazano, że sekukinumab obniża (w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) będącego markerem zapalenia.

Właściwości farmakokinetyczne

Większość właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa była podobna.

Wchłanianie

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ po upływie od 2 do 14 dni.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ i $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$ po 5–6 dniach od podania.

Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej.

Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ($C_{\text{max,ss}}$) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio 27,6 $\mu\text{g/ml}$ i 55,2 $\mu\text{g/ml}$. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc.

W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%.

Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z ŁZS wynosiła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej.

Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu dawki 300 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce u pacjentów z łuszczycą plackowatą ekspozycja ogólnoustrojowa na sekukinumab była podobna do tej, jaką obserwowano wcześniej po podaniu dwóch wstrzyknięć po 150 mg.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po podaniu pojedynczej dawki dożyłnej mieściła się w zakresie od 7,10 do 8,60 litrów u pacjentów z łuszczycą plackowatą, sugerując, że sekukinumab podlega ograniczonej dystrybucji do kompartmentów obwodowych.

Metabolizm

IgG jest w większości eliminowana w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego jako następstwo poprzedzającej endocytozy w fazie płynnej lub receptorowej.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahając się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetykę po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych sekukinumabu pacjentom z łuszczycą plackowatą określano w kilku badaniach z podaniem dożylnych dawek leku mieszczących się w zakresie od 1 x 0,3 mg/kg mc. do 3 x 10 mg/kg mc. oraz z podaniem dawek podskórnych wahających się od 1 x 25 mg do wielokrotnych dawek w wysokości 300 mg. Ekspozycja była proporcjonalna we wszystkich schematach dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na ograniczonej liczbie osób w podeszłym wieku (n=71 w wieku ≥ 65 lat i n=7 w wieku ≥ 75 lat) wykazała podobny klirens u pacjentów w podeszłym wieku, jak u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy spodziewać się, że wydalanie sekukinumabu w postaci niezmienionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia. Immunoglobuliny IgG są wydalane głównie na drodze katabolizmu i należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na klirens sekukinumabu.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Klirens i objętość dystrybucji sekukinumabu zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała.

Dzieci i młodzież

Łącznie w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży pacjentom z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w wieku od 6 do mniej niż 18 lat) podawano sekukinumab według schematu dawkowania zalecanego u dzieci i młodzieży. W tygodniu 24. u pacjentów ważących ≥ 25 i < 50 kg \pm SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło $19,8 \pm 6,96$ μ g/ml (n=24) po 75 mg sekukinumabu u pacjentów

Wskazanie

o masie ciała ≥ 50 kg średnie stężenie minimalne \pm wynosiło $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=36$). Średnie \pm SD minimalne stężenie w stanie stacjonarym u pacjentów ważących < 25 kg ($n = 8$) wyniosło $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ w tygodniu 24 po dawce 75 mg.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca

DawkowanieŁuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczyką plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.

Dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Dawkowanie i sposób podawania

Szczególne grupy pacjentówPacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczyką plackowatą w wieku poniżej 6 lat.

Przeciwwskazania

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat w innych wskazaniach. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W miarę możliwości, do wstrzyknięcia leku nie należy wybierać miejsc z widocznymi zmianami łuszczycowymi. Przed użyciem proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia. Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczycy zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nieswoiste zapalenia jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu. Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących sekukinumab obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx zaleca się, by dzieci i młodzież otrzymali wszystkie szczepienia właściwe dla wieku, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i / lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

10.5.5 Simponi (golimumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Simponi z dnia 9 listopada 2021 r. (*ChPL Simponi 2021*).

Tabela 38. Opis komparatora – Simponi (golimumab)

Zagadnienia rejestracyjnej	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/1/09/546/005 1 wstrzykiwacz EU/1/09/546/006 3 wstrzykiwacze EU/1/09/546/007 1 ampułko-strzykawka EU/1/09/546/008 3 ampułko-strzykawki
Daty	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	9 listopada 2021
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- α)
	Kod ATC	L04AB06

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Dostępne preparaty

Simponi 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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 włączenia.

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 (T_{max}) wynosił od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) \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 $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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.

Przy podawaniu podskórnym dawki 50 mg golimumabu co cztery tygodnie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stężenie w surowicy osiągało stan stacjonarny do końca 12. tygodnia. Przy jednoczesnym podawaniu metotreksatu, leczenie podawanym podskórnym golimumabem w dawce 50 mg co 4 tygodnie dawało średnie (\pm standardowe odchylenie) minimalne stężenie surowicy w stanie stacjonarnym około $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów pomimo leczenia metotreksatem, około $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, i około $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Minimalne średnie stężenia golimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, były podobne do wartości zaobserwowanych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa po podskórnym podaniu golimumabu w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie otrzymywali jednocześnie metotreksatu, zanotowano minimalne stężenie w stanie stacjonarnym o 30% mniejsze niż u pacjentów, którzy otrzymywali golimumab z metotreksatem. W ograniczonej grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych golimumabem podawanym podskórnym przez ponad 6 miesięcy, równoczesne stosowanie metotreksatu prowadziło do zmniejszenia się pozornego klirensu golimumabu o około 36%. Jednakże farmakokinetyczna analiza populacji wykazała, że równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doustnych kortykosteroidów oraz sulfasalazyny, nie wpływa na pozorny klirens golimumabu.

W przypadku leczenia indukującego golimumabem podawanym w dawce 200 mg i 100 mg odpowiednio w tygodniu 0 i tygodniu 2 oraz stosowanego później leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnym raz na 4 tygodnie w dawce wynoszącej 50 mg lub 100 mg u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie golimumabu w surowicy krwi osiągnęło stan stacjonarny po upływie około 14 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W wyniku leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnym raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg osiągnięto średnie minimalne stężenie w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio około $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ i $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych golimumabem podawanym podskórnym raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało znaczącego wpływu na minimalne stężenie golimumabu w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym.

U pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała przeciw golimumabowi, z reguły wykazywano niskie stężenia golimumabu w stanie stacjonarnym.

Liniowość

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wskazanie

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po dożylnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 0,1 do 10,0 mg/kg, golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg u zdrowych osób również obserwowano farmakokinetykę w przybliżeniu proporcjonalną do dawki.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Wykazano tendencję zwiększania się pozornego klirensu golimumabu wraz ze wzrostem masy ciała.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę golimumabu oceniono u 173 dzieci chorych na pJIA w zakresie wiekowym od 2 do 17 lat. W badaniu dotyczącym pJIA dzieci, które otrzymały golimumab w dawce 30 mg/m² (maksymalnie 50 mg) podskórnie, co 4 tygodnie, stężenie golimumabu osiągnęło stan stacjonarny na podobnym poziomie w różnych grupach wiekowych oraz zbliżonym lub nieco wyższym od obserwowanego u osób dorosłych chorych na RZS stosujących golimumab w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

Poprzez modelowanie i symulację farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji dzieci i młodzieży pJIA potwierdzono zależność pomiędzy stężeniem golimumabu w surowicy a skutecznością kliniczną oraz podtrzymano schemat dawkowania golimumabu w dawce 30 mg/m² co 4 tygodnie u dzieci z pJIA.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, Psoriatic arthritis)

Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie produktem Simponi powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby oraz poprawia sprawność fizyczną.

Dawkowanie*Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

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.

Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki

Dawkowanie i sposób podawania

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

50 mg. Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt Simponi w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:

- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania,
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Simponi w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Simponi u pacjentów w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż pJIA.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Dzieciom o masie ciała co najmniej 40 kg produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg, z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów dostępny jest wstrzykiwacz z dawką 45 mg/0,45 ml. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 3-4 dawek). U dzieci, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność kontynuacji leczenia.

PrzeciwwskazaniaSposób podawania

Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą stosowania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia golimumabem. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie golimumabem należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

Golimumabu 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 golimumabu. 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 golimumabem 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 golimumabem, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie golimumabu 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 golimumabu przed

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

rozpoczęciem leczenia golimumabem. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych golimumabem 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

U pacjentów przyjmujących golimumab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej i 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. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Przypominającej dla 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 rozpoczynać leczenia golimumabem.

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 golimumabem.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia golimumabem 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 golimumabem. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia golimumabem 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 golimumabem obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych golimumabem należy uważnie kontrolować czy występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej lub 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 golimumabem.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając golimumab, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygeny powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem 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 golimumabem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia 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 golimumabem 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 golimumab, 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) (ang. RA, *rheumatoid arthritis*), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA, *psoriatic arthritis*) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, *ankylosing spondyloarthritis*), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych golimumabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych golimumabem 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 golimumabem. 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 dotyczących stosowania produktu leczniczego Simponi w RZS, ŁZS, ZZSK oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) (ang. UC, *ulcerative colitis*), częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej golimumab 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 golimumabem, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie golimumabu u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych golimumabem 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 (POChP) 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 jak również u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Nowotwory skóry

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, 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 golimumabu, 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 golimumabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując golimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie golimumabem u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, 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. Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimumabu 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 golimumabem, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego 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, w tym golimumabem 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 golimumabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie golimumabem.

Reakcje hematologiczne

Zgłaszano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii, agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym golimumab. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą

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 golimumabu i anakinry jest niezalecane.

Jednoczesne 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 golimumabu i abataceptu jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie innych leków biologicznych

Ilość informacji dotyczących podawania golimumabu jednocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się golimumabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania golimumabu 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 zakażenie.

Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Pacjenci leczeni golimumabem 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 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 golimumabem.

Reakcje alergiczne

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu golimumabu. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu golimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Nadwrażliwość na lateks

Oślonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawkę 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, łuszczykowym zapaleniem stawów, zeszywniającym 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 golimumab 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 (ang. nr-Axial SpA, *non-radiographic axial spondyloarthritis*) nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

Niewydolność nerek i wątroby

Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących golimumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Golimumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, dzieci i młodzież miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Simponi zawiera sorbitol (E420). U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Możliwość błędnego podania leku

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.

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.5.6 Taltz (iksekizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Taltz z dnia 9 lutego 2022 r. (*ChPL Taltz 2022*).

Tabela 39. Opis komparatora – Taltz (iksekizumab)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly and Company (Ireland) Limited Dunderrow, Kinsale, Co. Cork Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1085/004 EU/1/15/1085/005 EU/1/15/1085/006
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia: 25 kwietnia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	9 lutego 2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny	
Kod ATC	L04AC13	
Dostępne preparaty	Taltz 80 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G(IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycy, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów, jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.

W badaniach wiązania *in vitro* potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

Działanie farmakodynamiczne

Iksekizumab moduluje odpowiedź biologiczną indukowaną lub regulowaną przez IL-17A. Na podstawie danych z badania fazy I, dotyczących biopsji skóry ze zmianami łuszczycowymi, wykazano związaną z dawką tendencję do zmniejszenia się grubości naskórka, liczby proliferujących keratynocytów, limfocytów T i komórek dendrytycznych, a także zmniejszenie miejscowego stężenia markerów stanu zapalnego po 43 dniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. Bezpośrednim następstwem leczenia iksekizumabem jest zmniejszenie rumienia, zgrubienia i złuszczenia się skóry w miejscu zmian występujących w przebiegu łuszczycy plackowatej.

Wykazano, że Taltz zmniejsza (w ciągu 1 tygodnia terapii) stężenie białka C-reaktywnego, czyli markera odczynu zapalnego.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki iksekizumabu u pacjentów z łuszczycą średnie szczytowe wartości stężeń leku osiągnęto w ciągu 4 do 7 dni w przedziale dawek od 5 do 160 mg. Średnie (SD) maksymalne stężenie iksekizumabu w osoczu (C_{max}) po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg wyniosło 19,9 (8,15) µg/ml.

Po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg stężenie stanu stacjonarnego osiągnęto przed upływem 8 tygodni w przypadku stosowania leku według schematu dawkowania 80 mg co 2 tygodnie. Średnie (SD) szacunkowe wartości $C_{max,ss}$ i $C_{trough,ss}$ wynoszą 21,5 (9,16) µg/ml oraz 5,23 (3,19) µg/ml.

Po zmianie schematu dawkowania w 12. tygodniu leczenia z 80 mg co 2 tygodnie na 80 mg co 4 tygodnie osiągnięcie stężenia stanu stacjonarnego możliwe było po upływie około 10 tygodni. Średnie (SD) szacunkowe wartości $C_{max,ss}$ i $C_{trough,ss}$ wynoszą 14,6 (6,04) µg/ml oraz 1,87 (1,30) µg/ml.

Średnia biodostępność iksekizumabu po podaniu podskórnym wyniosła w różnych analizach od 54% do 90%.

Dystrybucja

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Na podstawie danych z analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że średnia całkowita objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 7,11 L.

Metabolizm

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i przewiduje się, że będzie rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w ten sam sposób, co endogenne immunoglobuliny.

Eliminacja

W analizie PK populacyjnej średnia wartość klirensu w surowicy krwi wyniosła 0,0161 L/h. Klirens jest niezależny od dawki. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowany na podstawie danych z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynosi 13 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej od 5 do 160 mg poziom ekspozycji ustrojowej (AUC) zwiększał się proporcjonalnie do dawki.

Właściwości farmakokinetyczne w poszczególnych wskazaniach do stosowania

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Taltz były podobne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi i w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 4204 pacjentów z łuszczycą plackowatą przyjmujących produkt leczniczy Taltz w badaniach klinicznych, 301 stanowiły osoby w wieku co najmniej 65 lat, a 36 w wieku co najmniej 75 lat. Spośród 1118 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących produkt leczniczy Taltz w badaniach klinicznych, 122 stanowiły osoby w wieku co najmniej 65 lat, a 6 w wieku co najmniej 75 lat.

Na podstawie danych z analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej z uwzględnieniem ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku (n = 94 w wieku ≥ 65 lat i n = 12 w wieku ≥ 75 lat) ustalono, że klirens był zbliżony u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę iksekizumabu. Przewiduje się, że iksekizumab jako przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG będzie usuwany przez nerki w postaci niezmienionej w niewielkich ilościach o nieistotnym znaczeniu; podobnie, przeciwciała monoklonalne należące do klasy IgG usuwane są głównie w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego i przewiduje się, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na klirens iksekizumabu.

Wskazanie

Dzieci i młodzież

Dzieliom i młodzieży z łuszczycą (w wieku od 6 do poniżej 18 lat) podawano przez 12 tygodni iksekizumab według zalecanego schematu dawkowania u dzieci. U pacjentów o masie ciała > 50 kg i od 25 do 50 kg średnie (\pm SD) minimalne stężenie stanu stacjonarnego w przedziale dawkowania wynosiło odpowiednio $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ oraz $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$ po 12 tygodniach.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drug*) albo nie tolerują takiego leczenia.

Dawkowanie*Łuszczycowe zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam jak w łuszczycy plackowatej.

Łuszczycyca plackowata u dorosłych

Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie (1x4 tyg.).

Łuszczycyca plackowata u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

Brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dostępne dane nie przemawiają za podawaniem u osób o masie ciała mniejszej niż 25 kg. Zalecaną dawkę podawaną we wstrzyknięciach podskórnych u dzieci ustalono na podstawie następujących grup wagowych:

Tabela 40. Zalecane dawkowanie iksekizumabu u dzieci w wieku 6 lat i starszych z łuszczycą plackowatą.

Masa ciała u dzieci	Zalecana dawka początkowa (tydzień 0)	Zalecana dawka podawana następnie co 4 tygodnie (1 x 4 tyg.)
Powyżej 50 kg	160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg)	80 mg
25 do 50 kg	80 mg	40 mg

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Produkt leczniczy Taltz nie jest zalecany do stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg. Należy zapisać masę ciała dziecka i regularnie ją sprawdzać przed podaniem leku.

We wszystkich wskazaniach (łuszczyca plackowata u dorosłych i dzieci, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa) w przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz w tej grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki.

Dzieci i młodzież

Łuszczyca plackowata u dzieci (o masie ciała poniżej 25 kg i w wieku poniżej 6 lat)

Stosowanie produktu leczniczego Taltz u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg i w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dzieci

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (kategoria młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów). Dane nie są dostępne. Brak odpowiednich wskazań do stosowania produktu leczniczego Taltz w łuszczycowym zapaleniu stawów u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany tłuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) wstrzykiwaczem.

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów.

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Znaczące klinicznie aktywne infekcje (np. czynna gruźlica)

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Leczenie produktem Taltz wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania takich zakażeń, jak infekcje górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Taltz u pacjentów ze znaczącymi klinicznie przewlekłymi zakażeniami lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się po poradę do lekarza, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na zakażenie. W przypadku rozwoju zakażenia należy uważnie obserwować pacjenta i przerwać stosowanie produktu leczniczego Taltz, jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie lub jeśli zakażenie przybiera ciężką postać. Nie należy wznawiać leczenia produktem Taltz, dopóki zakażenie nie ustąpi.

Produktu leczniczego Taltz nie wolno podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z gruźlicą utajoną należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Taltz.

Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Taltz i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Nieswoiste zapalenie jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Zgłaszano przypadki wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit podczas stosowania iksekizumabu. Nie zaleca się stosowania iksekizumabu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego tłuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

podmiotowe objawy nieswoistego zapalenia jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącego nieswoistego zapalenia jelit, stosowanie ikseki-
zumabu należy przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

Szczepienia

Produktu leczniczego Taltz nie należy stosować jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Nie są dostępne dane dotyczące odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe drobnoustroje. Nie ma wystarczających danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki nie-
zawierające żywych drobnoustrojów.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce wynoszącej 80 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób, w których stosowanie produktu jest wskazane.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.5.7 Zessly (infliksymab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zessly z dnia 22 grudnia 2021 r. (*ChPL Zessly 2021*).

Tabela 41. Opis komparatora – Zessly (infliksymab)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 6250 Kundl Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1280/001 EU/1/18/1280/002 EU/1/18/1280/003 EU/1/18/1280/004 EU/1/18/1280/005
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2018 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22 grudnia 2021
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α)
	Kod ATC	L04AB02
	Dostępne preparaty	Zessly 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Zessly jest produktem leczniczym biopodobnym.

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *tumour necrosis factor*, TNF α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Działanie farmakodynamiczne

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo* infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

Zwiększone stężenie TNF α 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 (ang. *C-reactive protein*, CRP) 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 zmniejszenia liczby limfocytów we 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.

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 obojętnochłonnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmnieszoną 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 α i interferonu- γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

infliksymbabem 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 błony śluzowej u pacjentów leczonych infliksymbabem.

Właściwości farmakokinetyczne

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 3, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymbabu 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 infliksymbab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymbabu. Nie wykryto infliksymbabu w postaci niezmienionej 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 infliksymbabu 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 mikrogramów/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymbab 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 infliksymbabu (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 infliksymbabu 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 infliksymbab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

Dzieci i młodzież

Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N = 60), chorobą Crohna (N = 112), młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (N = 117) i chorobą Kawasaki (N = 16) w ogólnym przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 17 lat wykazała, że ekspozycja na infliksymbab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. infliksymbabu co 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymbab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUC_{ss}) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat była o około 20% niższa niż przewidywana mediana ekspozycji na lek w stanie stacjonarnym u osób dorosłych. Przewidywana mediana wartości AUC_{ss} u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat była o około 40% niższa niż u osób dorosłych, choć liczba pacjentów, których dane posłużyły do oszacowania tej wielkości, jest ograniczona.

Wskazanie

Łuszczycowe zapalenie stawów

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zessly jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Zessly należy podawać

- w skojarzeniu z metotreksatem ,
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

W czasie leczenia produktem leczniczym Zessly, dawki stosowanych jednocześnie innych leków np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

Dawkowanie

Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)

Łuszczycowe zapalenie stawów

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Ponowne podanie w łuszczycowym zapaleniu stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni.

Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego. W tej sytuacji produkt leczniczy Zessly należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań infliksymabu w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Przeciwwskazania**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Infliksymbabu nie badano w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.

Dzieci i młodzieżMłodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymbabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zessly powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Zessly należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Zessly (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg mc.

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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 umiarkowanym 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 Zessly.

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 infliksymabu. 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 grzybiczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zessly. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Zessly 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 Zessly. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. *tumour necrosis factor alfa*, TNF α) 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 prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Pacjentów leczonych produktem leczniczym Zessly, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zessly 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 Zessly 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 (na przykład, próba tuberkulinowa, rentgen klatki piersiowej i (lub) test wydzielania interferonu gamma). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w karcie przypominającej dla pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zessly.

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 Zessly.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zessly należy podjąć 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 leczniczym Zessly.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zessly 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 wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Zessly.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zessly 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 raczej w postaci choroby rozsianej, 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 ciężkiej infekcji grzybiczej, 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 Zessly 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 Zessly od czasu wykluczenia obecności źródła możliwej infekcji 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 Zessly 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 Zessly, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Zessly oraz kilka

miesiący 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 Zessly i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu obserwowano przypadki żółtaczki 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 ALAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Zessly 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 etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą 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 Zessly z anakinrą.

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 Zessly w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Dane dotyczące podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczy się infliksymabem, są niewystarczające. 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.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym infliksymab pacjenci otrzymali w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinni przyjąć zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Pacjenci stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

W podgrupie 90 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów uczestniczących w badaniu 2 u podobnego odsetka pacjentów w każdej grupie leczenia (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. [n = 27] lub 6 mg/kg mc. [n = 46]) uzyskano skuteczne dwukrotne zwiększenie miana przeciwciał po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, co świadczy o tym, że produkt leczniczy infliksymab nie zakłóca humoralnej odpowiedzi immunologicznej niezależnej od limfocytów T. Jednak wyniki badań przedstawione w opublikowanych artykułach dotyczące stosowania produktu leczniczego w różnych wskazaniach (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy, chorobie Crohna) wskazują na to, że szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia anty-TNF, w tym produktu leczniczego infliksymab, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieotrzymujących leczenia anty-TNF.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF są ograniczone. 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 Zessly.

U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (ang. *Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) 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 Zessly.

Zjawiska autoimmunizacyjne

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

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 Guillain-Barré. 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 Zessly. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Zessly.

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 infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie rejestracyjnym 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 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 pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T–komórkowego wątroby i śledziony (ang. *hepatosplenic 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 produktem leczniczym Zessly. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T–komórkowego wątrobowo–śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem.

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 Zessly, 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. Obecnie dostępne dane nie wykazują, że leczenie infliksymabem 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 korzyści wynikające z kontynuowania leczenia dla każdego pacjenta powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

Niewydolność serca

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

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, 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 dyskrację (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Zessly.

Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego infliksymab u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia produktem leczniczym Zessly 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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Zakażenia

W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych.

Szczepienia

Zaleca się, aby dzieci przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zessly otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Dzieci i młodzież stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W okresie porejestacyjnym 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 wątrobowo-śledzionowego 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 produktem leczniczym Zessly. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych infliksymabem.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Zessly zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Produkt leczniczy Zessly jest jednak rozcieńczany w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.5.8 Xeljanz (tofacytynib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xeljanz z dnia 14 grudnia 2021 r. (*ChPL Xeljanz 2021*).

Tabela 42. Opis komparatora – Xeljanz (tofacytynib)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	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
		EU/1/17/1178/005
		EU/1/17/1178/006
		EU/1/17/1178/007
		EU/1/17/1178/008
		EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	14 grudnia 2021

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Kod ATC	L04AA29
Dostępne preparaty	XELJANZ 5 mg tabletki powlekane XELJANZ 10 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Leczenie pacjentów z RZS tofacytynibem 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 tofacytynibem 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.</p> <p>Po długotrwałym leczeniu (mediana czasu leczenia tofacytynibem 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 tofacytynibu 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.</p>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Zmiany całkowitego stężenia IgG, IgM i IgA w surowicy w ciągu 6-miesięcznego stosowania tofacytynibu 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 tofacytynibu 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 tofacytynibu 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 tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę lub placebo, liczba pacjentów reagujących na szczepienie przeciw grypie była podobna w obu grupach: tofacytynib (57%) i placebo (62%). W przypadku szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom liczba pacjentów reagujących na szczepienie była następująca: 32% w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w skojarzeniu z MTX, 62% w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib 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 tofacytynibem 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 tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub placebo zostali zaszczepieni szczepionką zawierającą żywe, atenuowane herpeswirusy. Po 6 tygodniach odnotowano potwierdzoną odpowiedź humoralną i komórkową na szczepienie przeciw wirusowi VZV zarówno w grupie pacjentów przyjmujących tofacytynib, 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 tofacytynibu 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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Profil PK 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 stacjonarnym 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-glikoproteina. 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 przypadało na niezmienną 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. Badania *in vitro* wskazują, że tofacytynib w klinicznie istotnych stężeniach jest substratem MDR1, natomiast nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), OATP1B1/1B3 ani OCT1/2.

Farmakokinetyka u pacjentów

Aktywność enzymatyczna enzymów CYP u pacjentów z RZS jest zmniejszona z powodu występowania przewlekłego zapalenia. U pacjentów z RZS klirens tofacytynibu po podaniu doustnym nie zmienia się wraz z czasem, co oznacza, że leczenie tofacytynibem 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%.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z aktywnym ŁZS oraz u pacjentów z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego pokrywały się z wynikami u pacjentów z RZS.

Zaburzenia czynności nerek

U osób 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 osób z prawidłową czynnością nerek. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wpływ dializy na całkowity klirens tofacytynibu był stosunkowo niewielki. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg średnie wartości AUC u osób 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 osób z prawidłową czynnością nerek. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u pacjentów z wyjściowymi wartościami klirensu kreatyniny (oszacowanymi za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) mniejszymi niż 40 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób 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 osób z prawidłową czynnością wątroby. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u osób 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.

Interakcje

Tofacytynib nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4) i nie jest inhibitorem izoenzymów UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ani UGT2B7). Tofacytynib nie jest inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ani MRP w klinicznie istotnych stężeniach.

Wskazanie

Porównanie farmakokinetyki tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek powlekanych

Wykazano równoważność parametrów farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę i tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież*Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej opartej na wynikach uzyskanych zarówno dla tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych, podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę, jak i tofacytynibu w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, wykazano, że klirens i objętość dystrybucji tofacytynibu zmniejszyły się wraz ze zmniejszaniem masy ciała u pacjentów z MIZS. Dostępne dane wskazują, że nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na tofacytynib (AUC) w zależności od wieku, rasy, płci, typu pacjenta lub nasilenia objawów choroby na początku badania. Zmienność międzysobniczą (% współczynnik zmienności) w (AUC) oszacowano na około 24%.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*).

DawkowanieReumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka to jedna tabletką o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę. Dawki tej nie należy przekraczać.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z MTX.

Zmiany leczenia z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę lub odwrotnie można dokonać następnego dnia po przyjęciu ostatniej dawki którejkolwiek z tabletek.

Przerwanie i zaprzestanie leczenia u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie tofacytynibem należy przerwać i wznowić dopiero po ustąpieniu zakażenia.

Dawkowanie i sposób podawania

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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 poniżej, zalecenia dotyczące przerywania dawkowania lub trwałego zaprzestania leczenia wydawane są w zależności od stopnia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 750 komórek/mm³.

Tabela 43. Zalecane dawkowanie tofacytynibu przy zmniejszonej bezwzględnej liczbie limfocytów (ALC).

Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm ³)	Zalecane postępowanie
ALC ≥ 750	Dawkę należy utrzymać.
ALC 500-750	W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie, należy zmniejszyć dawkowanie lub przerwać podawanie leku. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie produktu należy przerwać. Gdy ALC będzie większa niż 750, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
ALC < 500	Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych zostaną potwierdzone w badaniach powtórzonych w ciągu 7 dni, dawkowanie należy przerwać.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³. Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1200 komórek/mm³.

Tabela 44. Zalecane dawkowanie tofacytynibu przy zmniejszonej bezwzględnej liczbie neutrofilii (ANC).

Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm ³)	Zalecane postępowanie
ANC > 1000	Dawkę należy utrzymać.

ANC 500-1000	<p>W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie, należy zmniejszyć dawkowanie lub przerwać podawanie leku.</p> <p>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę.</p> <p>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie leku należy przerwać.</p> <p>Gdy ANC będzie większa niż 1000, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p>
ANC < 500	Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych zostaną potwierdzone w badaniach powtórzonych w ciągu 7 dni, dawkowanie należy przerwać.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u dorosłych pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl. Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów pediatrycznych, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 g/dl.

Tabela 45. Zalecane dawkowanie tofacytynibu przy zmniejszonym stężeniu hemoglobiny.

Wynik badania laboratoryjnego (g/dl)	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie stężenia o wartość mniejszą lub równą 2 g/dl i do stężenia większego lub równego 9,0 g/dl	Dawkę należy utrzymać.
Zmniejszenie stężenia o więcej niż 2 g/dl lub poniżej 8,0 g/dl (potwierdzone w badaniach wielokrotnych)	Dawkowanie należy przerwać, aż do uzyskania prawidłowych wartości stężenia hemoglobiny.

Interakcje

Całkowitą dawkę dobową tofacytynibu należy zmniejszyć o połowę u pacjentów przyjmujących silne inhibitory izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (np. ketokonazol) oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie 1 lub więcej produktów leczniczych, które zarówno umiarkowanie hamują aktywność izoenzymu CYP3A4, jak i są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP2C19 (np. flukonazol):

- dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę u pacjentów przyjmujących 5 mg dwa razy na dobę (dotyczy zarówno dorosłych pacjentów, jak i dzieci i młodzieży),
- dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących 10 mg dwa razy na dobę (dotyczy dorosłych pacjentów).

Dotyczy stosowania wyłącznie u dzieci i młodzieży: dostępne dane sugerują, że poprawę kliniczną uzyskuje się w ciągu 18 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. U pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej, należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Tabela 46. Dostosowywanie dawki tofacytynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności wątroby	Klasyfikacja	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dla tabletek o różnej mocy
Łagodne	Klasa A w skali Childa-Pugh	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	Klasa B w skali Childa-Pugh	Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby wynosi 10 mg dwa razy na dobę.
Ciężkie	Klasa C w skali Childa-Pugh	Tofacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Tabela 47. Dostosowywanie dawki tofacytynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności nerek	Klirens kreatyniny	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dla tabletek o różnej mocy
Łagodne	50–80 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	30–49 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

	Ciężkie (w tym pacjenci poddawani hemodializie)	< 30 ml/min	Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek wynosi 10 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmniejszoną dawkę należy utrzymać nawet po hemodializie.
	Przeciwwskazania		
	<i>Dzieci i młodzież</i>		
	<p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym MIZS i młodzieńczym ŁZS. Dane nie są dostępne.</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z innymi wskazaniami (np. wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Dane nie są dostępne.</p>		
	<u>Sposób podawania</u>		
	<p>Podanie doustne.</p> <p>Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne.</p> <p>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.</p> <p>Ciąża i laktacja.</p>		
	<u>Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat</u>		
	<p>Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń, zawału mięśnia sercowego i nowotworów złośliwych, związanych ze stosowaniem tofacytynibu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, tofacytynib należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.</p>		
	<u>Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami</u>		
	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania		

Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania tofacytynibu z lekami biologicznymi, takimi jak antagoniści TNF, antagoniści receptora interleukiny-1 (IL)-1R, antagoniści receptora interleukiny-6 (IL-6R), przeciwciała monoklonalne anty-CD20, antagoniści IL-17, antagoniści IL-12/IL-23, antyintegryny, selektywne modulatory kostymulacji i silne immunosupresanty, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna i takrolimus, dlatego należy unikać stosowania takich skojarzeń ze względu na możliwość zwiększonej immunosupresji oraz zwiększonego ryzyka zakażeń.

W badaniach klinicznych dotyczących RZS większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszano w przypadku skojarzonego stosowania tofacytynibu z MTX niż tofacytynibu w monoterapii.

W badaniach klinicznych tofacytynibu nie badano stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z inhibitorami fosfodiesterazy 4.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki ŻChZZ o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (ZP) (niektóre z nich zakończone zgonem) oraz zakrzepicy żył głębokich (ZŻG). W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, w grupie, w której stosowano tofacytynib, obserwowano zależne od dawki zwiększone ryzyko ŻChZZ w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów TNF.

W eksploracyjnej analizie danych *post hoc*, prowadzonej w ramach tego badania, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ kolejne przypadki ŻChZZ obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących tofacytynib, u których po 12 miesiącach leczenia stężenie D-dimerów wynosiło $\geq 2 \times$ GGN, niż u pacjentów, u których stężenie D-dimerów wynosiło $< 2 \times$ GGN; obserwacji tej nie odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorem TNF. Interpretacja danych jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę zdarzeń ŻChZZ oraz ograniczoną dostępność testów na oznaczenie stężenia D-dimerów (testy te wykonano wyłącznie na początku badania, w 12. miesiącu i po zakończeniu badania). U pacjentów, u których w trakcie badania nie wystąpiła ŻChZZ, średnie stężenia D-dimerów były w znacznym stopniu zmniejszone w 12. miesiącu względem wartości wyjściowej we wszystkich leczonych grupach. Jednakże stężenia D-dimerów wynoszące $\geq 2 \times$ GGN w 12. miesiącu zaobserwowano u około 30% pacjentów, u których nie wystąpiły kolejne zdarzenia ŻChZZ, co wskazuje na ograniczoną swoistość testów do oznaczenia stężenia D-dimerów w tym badaniu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tofacytynibu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, niezależnie od wskazania i dawkowania.

Nie zaleca się stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG, u których występują czynniki ryzyka ŻChZZ, chyba że nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia.

Do czynników ryzyka ŻChZZ zalicza się: ŻChZZ w wywiadzie, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, zawał mięśnia sercowego (przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy), niewydolność serca, stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi, nowotwory złośliwe. Należy również wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka ŻChZZ, takie jak: wiek, otyłość (BMI ≥ 30), cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Podczas leczenia tofacytynibem pacjentów należy poddawać okresowym badaniom kontrolnym w celu oceny zmian pod kątem ryzyka ŻChZZ.

U pacjentów z RZS ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ należy rozważyć wykonanie oznaczenia stężenia D-dimerów po około 12 miesiącach leczenia. Jeżeli wynik tego testu będzie wynosił $\geq 2 \times$ GGN, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia tofacytynibem należy potwierdzić, że korzyści kliniczne przewyższają istniejące ryzyko.

Pacjentów, u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ŻChZZ, należy poddać niezwłocznej ocenie, a u pacjentów z podejrzeniem ŻChZZ stosowanie tofacytynibu należy przerwać, niezależnie od dawki czy wskazania.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów przyjmujących tofacytynib 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.

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujący kortykosteroidy mogą być bardziej narażeni na zakażenia.

Nie należy rozpoczynać leczenia tofacytynibem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem 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 tofacytynibem. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub posocznica, leczenie należy przerwać. Pacjenta, u którego rozwinęło się nowe zakażenie podczas leczenia tofacytynibem, 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 w tych grupach pacjentów. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat stosowanie tofacytynibu należy stosować wyłącznie w przypadkach, gdy nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia.

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 tofacytynibem 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 tofacytynibu oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w trakcie terapii.

Przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu pacjentów z utajoną gruźlicą, u których wyniki badań były dodatnie, należy poddać standardowemu leczeniu przeciwprątkowemu.

Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu 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 tofacytynibu obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy *herpes* (np. półpasiec). W grupie pacjentów leczonych tofacytynibem zapadalność na półpaśca wydaje się być większa u:

- pacjentów pochodzenia japońskiego lub koreańskiego,
- pacjentów, u których ALC wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³,
- pacjentów z wieloletnim przebiegiem RZS, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD),

- pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę.

Wpływ tofacytynibu 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 tofacytynibem u pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)

U pacjentów przyjmujących tofacytynib obserwowano poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów palących wyroby tytoniowe obecnie lub w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Tofacytynib może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw nowotworom złośliwym.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, zwłaszcza raka płuca i chłoniaka, w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF.

Nowotwory płuc i chłoniak u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano również w innych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano inne nowotwory, w tym między innymi raka piersi, czerniaka, raka gruczołu krokowego i raka trzustki.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów palących wyroby tytoniowe obecnie lub w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów (np. z obecnym lub przebyłym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony nieczerniakowy rak skóry), tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Nieczerniakowy rak skóry

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowego raka skóry. Ryzyko NRS może być większe u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów znajdujących 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 z RZS leczonych tofacytynibem 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 tofacytynibu (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.

Enzymy wątrobowe

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania u niektórych pacjentów większej aktywności enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia tofacytynibem pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaminowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), szczególnie podczas skojarzonego leczenia potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak MTX. 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 tofacytynibu aż do wykluczenia takiej diagnozy.

Nadwrażliwość

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki nadwrażliwości związanej z podaniem tofacytynibu. Reakcje alergiczne obejmowały obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały ciężkie reakcje. Jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać podawanie tofacytynibu.

Parametry laboratoryjne

Limfocyty

Leczenie tofacytynibem 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 tofacytynibem. Liczbę limfocytów należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące.

Neutrofile

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (mniej niż 2000 komórek/mm³) w porównaniu z placebo. U dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm³, ani u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1200 komórek/mm³, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tofacytynibem. ANC należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące.

Hemoglobina

Leczenie tofacytynibem było związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tofacytynibem u dorosłych pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl, ani u pacjentów pediatrycznych, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 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 tofacytynibem 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 tofacytynibu. Pacjentów należy poddać leczeniu zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi leczenia hiperlipidemii. Zwiększone wartości cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL związane ze stosowaniem tofacytynibu można zmniejszyć do ich wartości sprzed rozpoczęcia leczenia poprzez leczenie statynami.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów, a w szczególności u pacjentów z wielostawowym MIZS i pacjentów z młodzieńczym ŁZS, wykonać wszystkie obowiązujące szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Zaleca się, aby nie podawać żywych szczepionek jednocześnie z tofacytynibem. Podejmując decyzję o zastosowaniu żywych szczepionek przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem, należy wziąć pod uwagę, czy dany pacjent znajduje się w stanie immunosupresji.

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 tofacytynibu 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 tofacytynib.

Zawartość substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt ten uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie tofacytynibu.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.5.9 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecnie wymienione w tym rozdziale produkty lecznicze są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach programu lekowego B.35. Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) (MZ 21/02/2022).

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.6 Leki refundowane w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach programu lekowego

Tabela 48. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach programu lekowego (MZ 21/02/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	1050.1, blokery TNF- adalimumab	452,06	474,66	380,31	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	1050.1, blokery TNF- adalimumab	1808,22	1898,63	1521,25	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.- strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	1050.1, blokery TNF- adalimumab	1944,00	2041,20	1521,25	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	1050.1, blokery TNF- adalimumab	1944,00	2041,20	1521,25	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki	1050.1, blokery TNF- adalimumab	762,53	800,66	760,63	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
<i>Adalimumabum</i>	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	1050.1, blokery TNF- adalimumab	1448,81	1521,25	1521,25	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
<i>Adalimumabum</i>	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	1050.1, blokery TNF- adalimumab	1448,81	1521,25	1521,25	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
<i>Certolizumabum pegol</i>	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	1104.0, Certolizumab pegol	2957,70	3105,59	3105,59	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	1050.2, blokery TNF- etanercept	1137,24	1194,10	1077,30	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	1050.2, blokery TNF- etanercept	2274,48	2388,20	2154,60	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	1050.2, blokery TNF- etanercept	2274,48	2388,20	2154,60	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
<i>Etanerceptum</i>	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.21, blokery TNF- etanercept-2	1377,00	1445,85	1445,85	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	1050.2, blokery TNF- etanercept	2754,00	2891,70	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	1050.2, blokery TNF- etanercept	2754,00	2891,70	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	1050.2, blokery TNF- etanercept	1026,00	1077,30	1077,30	<1>B.33.; B.35.; B.36.; <2>B.47.; <3>B.82.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	1050.2, blokery TNF- etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.33.; B.35.; B.36.; <2>B.47.; <3>B.82.	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	1050.2, blokery TNF- etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.33.; B.35.; B.36.; <2>B.47.; <3>B.82.	bezpłatny	0
<i>Golimumabum</i>	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	1050.4, blokery TNF- golimumab	2772,63	2911,26	2911,26	B.33.; B.35.; B.36.	bezpłatny	0
<i>Infliximabum</i>	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu	1 fiol.	1050.3, blokery TNF- infliximab	939,60	986,58	782,46	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.;	bezpłatny	0

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
	roztworu do infuzji, 100 mg					<5>B.47.; <6>B.55.			
<i>Infliximabum</i>	Remicade, proszek do sporządzenia koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	1050.3, blokery TNF- infliksimab	1436,40	1508,22	782,46	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.	bezpłatny	0
<i>Infliximabum</i>	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1050.3, blokery TNF- infliksimab	810,00	850,50	782,46	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.55.	bezpłatny	0
<i>Ixekizumabum</i>	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml	1184.0, lksekizumab	9280,85	9744,89	9744,89	<1>B.35.; <2>B.47.	bezpłatny	0
<i>Sekukinumab</i>	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	1180.0, Sekukinumab	4464,99	4688,24	4688,24	B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
<i>Tofacitinibum</i>	Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	1193.0, Tofacitinib	3002,40	3152,52	3152,52	<1>B.33.; <2>B.35; B.55.	bezpłatny	0

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.7 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 49. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” (załącznik B.35 do MZ 21/02/2022).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2. 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 programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby,</p> <p>c) z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab sekukinumab, tofacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją leku w tym programie Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR / GRAPPA / ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (z wyłączeniem testu lateksowego);</p> <p>2) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem- morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</p> <p>3) płytki krwi (PLT);</p> <p>4) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>11) obecność antygenu HBs;</p> <p>12) przeciwciała anty-HCV;</p> <p>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>14) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem;</p>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR- co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczyki potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczyki u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt, b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw narostka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt. <p>4) Aktywna i ciężka postać choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgnistych)- aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> 1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC: <ul style="list-style-type: none"> – liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) - co 		<ul style="list-style-type: none"> 15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 16) EKG z opisem; 17) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroilitis- u pacjentów z postacią osiową. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Monitorowanie terapii- po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów; 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 kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> – liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniętych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podszwowych)- co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz – ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz – ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm <p>albo</p> <p>2) wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 3,2 <p>albo</p> <p>3) wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS – większa niż 2,4. <p>4) u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> – PASI większe niż 10 oraz – DLQI większe niż 10 oraz – BSA większe niż 10 <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniowych niż określono w pkt1 ppkt 4;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych)- pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$ – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, – ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS- utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotrexat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotrexatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS- utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>6) 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 w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych</p>		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne lub tofacytynibem.</p> <p>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p>4. Adekwatna odpowiedź na leczenie</p> <p>1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:</p> <p>a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> – po 3 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, – po 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz aktywności choroby 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) wg DAS 28 lub DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> – po 3 miesiącach (\pm 1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 \leq 5,1 albo DAS \leq 3,7, – po 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 \leq 3,2 albo DAS \leq 2,4; <p>2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI \geq 50% lub \geq 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub \geq 1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia, b) po 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI $<$ 3 albo ASDAS $<$ 1,3. 		
<p>5. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</p> <p>1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż sześciu leków, w tym pięciu leków biologicznych i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.

3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.

4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.

6. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;
- 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;
- 3) 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.

7. Czas leczenia w programie

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.
- 3) 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 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii w ramach programu.

8. Kryteria ponownego włączenia do programu

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do programu, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</p> <p>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.</p>		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

10.8 Wnioskowany program lekowy

Tabela 50 Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[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]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[EPIDEMIOLOGIA]	epidemiologia, opis wytycznych klinicznych, opis rekomendacji HTA, opracowanie schematu PICOS
[EPIDEMIOLOGIA]	epidemiologia, obciążenie społeczne i ekonomiczne, jakość życia, opis interwencji, dobór komparatorów, opis narzędzi stosowanych w ocenie chorych z ŁZS
[OPIS PROBLEMU]	opis problemu zdrowotnego, jakość życia, opis rekomendacji HTA, niezaspokojone potrzeby, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, opis komparatorów, opis narzędzi stosowanych w ocenie chorych z ŁZS
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Łuszczycowe zapalenie stawów w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).....	22
Tabela 2. Łuszczycowe zapalenie stawów w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2022).....	23
Tabela 3. Kryteria CASPAR rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów (za: Zimmermann-Górska 2021).	25
Tabela 4. Różnicowanie częstych chorób stawów (za: Zimmermann-Górska 2021).	27
Tabela 5. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby (Sokolik 2015).	30
Tabela 6. Chorobowość łuszczycowego zapalenia stawów na 100 000 mieszkańców na świecie (Scotti 2018).	31
Tabela 7. Zapadalność na łuszczycowe zapalenie stawów na 100 000 osobołat na świecie (Scotti 2018).	32
Tabela 8. Udział poszczególnych postaci ŁZS wśród mieszkańców Norwegii Zachodniej i Islandii (NFZ 2011).....	33
Tabela 9. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów według danych NFZ w latach 2017-2018 (AWA 224/2019).....	34
Tabela 10. Liczba pacjentów leczona w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej i w ramach hospitalizacji z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów, z podziałem w zależności od użytego kodu ICD-10 (ICD-10: M07, M07.0, M07.1, M07.2, M07.3 vs L40.5) w latach 2008-2018 (Tlustochowicz 2021).....	35
Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów leczona w ramach hospitalizacji i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w podziale na województwa w latach 2008-2018 (Tlustochowicz 2021).	35
Tabela 12. Zapadalność na łuszczycowe zapalenie stawów na 100 000 mieszkańców (na podstawie danych z ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i hospitalizacji) w podziale na województwa w latach 2008-2018 (Tlustochowicz 2021).....	36
Tabela 13. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.35. „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” w latach 2017-2020 z podziałem na stosowane substancje aktywne (NFZ 2021b).....	37
Tabela 14. Odsetek występowania danego rozpoznania w grupach L40 i M07.	38
Tabela 15. Koszt programu lekowego – leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów z podziałem grupę wiekową w latach 2017-2020 (NFZ 2021b).	41
Tabela 16. Fazy leczenia łuszczycowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR (Tlustochowicz 2016).	48
Tabela 17. Leki zarejestrowane przez EMA w ramach leczenia łuszczycowego zapalenia stawów (Szczerkowska-Dobosz 2020).	49
Tabela 18. Leczenie ŁZS zalecane wytycznymi GRAPPA (Coates 2021).	53
Tabela 19. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych leczenia ŁZS.	66
Tabela 20. Kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” (załącznik B.35 do MZ 21/02/2022).....	74

Tabela 21. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.35.	80
Tabela 22. Prognozowane średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.35.....	81
Tabela 23. Opis ocenianej interwencji – Tremfya (guselkumab)	84
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tremfya (guselkumab).....	91
Tabela 25. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów wraz z określeniem punktu oceny odpowiedzi na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.	97
Tabela 26. Dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów w poszczególnych tygodniach w trakcie pierwszych 24 tygodni terapii wraz z zaznaczeniem punktu oceny odpowiedzi celem dalszej kontynuacji leczenia.	99
Tabela 27. Kryteria PICOS.	106
Tabela 28. Źródła finansowania oraz konflikty interesów członków przygotowujących wytyczne w leczeniu ŁZS.	116
Tabela 29. Kryteria odpowiedzi klinicznej według EULAR przy użyciu wskaźnika DAS28 (za: <i>Fransen 2005</i>).	120
Tabela 30. Punktacja dla poszczególnych ocenianych obszarów aktywności choroby w skali mCPDAI (<i>Mumtaz 2011</i>).	124
Tabela 31. Wartości odcięcia minimalnej istotnej różnicy dla kategorii ocenianych w formularzu PROMIS-20 (<i>HealthMeasures 2021</i>).	127
Tabela 32. Przykładowe narzędzia do oceny kluczowych domen punktów końcowych wg OMERACT (za: <i>Leung 2018</i>).	129
Tabela 33. Komparatory wskazywane dla leków w programie lekowym dotyczącym łuszczykowego zapalenia stawów w dotychczasowych ocenach AOTMiT w latach 2013-2021.	131
Tabela 34. Opis komparatora – Hyrimoz (adalimumab).	134
Tabela 35. Opis komparatora – Cimzia (certolizumab pegol).	147
Tabela 36. Opis komparatora – Erelzi (etanercept).	158
Tabela 37. Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab).	171
Tabela 38. Opis komparatora – Simponi (golimumab).	178
Tabela 39. Opis komparatora – Taltz (iksekizumab)	191
Tabela 40. Zalecane dawkowanie iksekizumabu u dzieci w wieku 6 lat i starszych z łuszczyką plackowatą.	194
Tabela 41. Opis komparatora – Zessly (infliksymab)	198
Tabela 42. Opis komparatora – Xeljanz (tofacytynib).....	212
Tabela 43. Zalecane dawkowanie tofacytynibu przy zmniejszonej bezwzględnej liczbie limfocytów (ALC).	218
Tabela 44. Zalecane dawkowanie tofacytynibu przy zmniejszonej bezwzględnej liczbie neutrofilii (ANC).	218
Tabela 45. Zalecane dawkowanie tofacytynibu przy zmniejszonym stężeniu hemoglobiny.....	219
Tabela 46. Dostosowywanie dawki tofacytynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.	220

Tabela 47. Dostosowywanie dawki tofacytynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	220
Tabela 48. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach programu lekowego (MZ 21/02/2022).....	230
Tabela 49. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” (załącznik B.35 do MZ 21/02/2022).....	234
Tabela 50 Wnioskowany program lekowy.	244

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba pacjentów chorych na ŁZS odnotowanych we wszystkich programach leczenia biologicznego w latach 2016-2021 (<i>NFZ 2021a</i>).	37
Wykres 2. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z ŁZS.	79
Wykres 3. Ekstrapolacja danych historycznych z protokołów ZKSLB – trend logarytmiczny.	80

Piśmiennictwo

- AKL 082/2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza kliniczna do zlecenia 082/2013. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-082-2013/082-2013-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Alamanos 2008** Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008 Jul;35(7):1354-8. Epub 2008 May 1. PMID: 18464305.
- Alinaghi 2018** Alinaghi, F., Calov, M., Kristensen, L. E., Gladman, D. D., Coates, L. C., Jullien, D., Egeberg, A. (2018). Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
- 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/>
- AOTMiT 2019a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” Analiza weryfikacyjna. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/100/AWA/OT%204331%2023%202019_Taltz_25.07.2019_BIP.pdf.
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 055/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 055/2017. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4971-055-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 056/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 056/2017. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4973-056-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 082/2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 082/2013. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-082-2013/082-2013-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 100/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 100/2019. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6059-100-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 167/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 167/2016. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4695-167-2016-zlc>

Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

- AWA 168/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 168/2016. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4697-168-2016-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 224/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 224/2019. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6323-224-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 260/2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 260/2014. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3625-260-2014-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 95/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 95/2016. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4549-095-2016-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWA 99/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 99/2019. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6057-99-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group. Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/guselkumab-tremfya1/>
Data ostatniego dostępu: 11.08.2021 r
- Barnas 2015** Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 Nov;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006
- Boehncke 2021** Boehncke WH, Brembilla NC, Nissen MJ. Guselkumab: the First Selective IL-23 Inhibitor for Active Psoriatic Arthritis in Adults. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Jan;17(1):5-13. doi: 10.1080/1744666X.2020.1857733.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A. W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy? *Forum Dermatologicum* 2016;2(1):6-11
- Bruce 2003** Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:20. Published 2003 Jun 9. doi:10.1186/1477-7525-1-20
- CEESTAHC 2014** Bebrysz M, Fedyna M, Rutkowski J, Hałdaś M, Władysiuk M. Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie – ocena kosztów pośrednich w Polsce. *Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care.* Dostępne online pod linkiem:

- http://m2w.ceestahc.org/media/M2W_Koszty_posrednie_IMIDs_w_Polsce_pelny_tekst_v1_0.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Cella 2005** Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):811-819.
- Chandran 2007** Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):936-939. doi:10.1136/ard.2006.065763
- CHMP 2007** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline On Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- CHMP 2020** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/535466/2020. Summary of opinion (post authorisation). Tremfya, guselkumab. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tremfya-ii-17_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ChPL Cimzia 2021** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ChPL Cosentyx 2022** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ChPL Erelzi 2021** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Charakterystyka Produktu leczniczego Erelzi. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ChPL Hyrimoz 2021** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyrimoz>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ChPL Simponi 2021** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ChPL Taltz 2022** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Charakterystyka Produktu leczniczego Taltz. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

- ChPL Tremfya 2022** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>
Data ostatniego dostępu: 10.03.2022 r.
- ChPL Xeljanz 2021** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ChPL Zessly 2021** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Charakterystyka Produktu leczniczego Zessly. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zessly>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Coates 2010** Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):965-9. doi: 10.1002/acr.20155
- Coates 2021** Coates LC, Soriano E, Corp N, et al. OP0229 THE GROUP FOR RESEARCH AND ASSESSMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS (GRAPPA) TREATMENT RECOMMENDATIONS 2021. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:139-140.
- Costa 2017** Costa L, Perricone C, Chimenti MS, et al. Switching Between Biological Treatments in Psoriatic Arthritis: A Review of the Evidence. *Drugs R D*. 2017;17(4):509-522. doi:10.1007/s40268-017-0215-7
- FDA 2020** U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Biologic License Application (BLA): 761061. Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for BLA 761061. Dostępne online pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Felson 1995** Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):727-35. doi: 10.1002/art.1780380602
- Felson 1998** Felson DT, Anderson JJ, Lange ML, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9):1564-70. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1564::AID-ART6>3.0.CO;2-M
- Finlay 1994** Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
- Fransen 2005** Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S93-9
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Guselkumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum

Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/626/#beschluss>

Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

- Gossec 2020** Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A, Balint PV, Bertheussen H, Boehncke WH, Burmester GR, Canete JD, Damjanov NS, Kragstrup TW, Kvien TK, Landewé RBM, Lories RJU, Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Rodrigues Manica SA, Schett G, Veale DJ, Van den Bosch FE, van der Heijde D, Smolen JS. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-712.
- Gudu 2018** Gudu T., Gossec L. (2018): Quality of life in psoriatic arthritis, Expert Review of Clinical Immunology, DOI: 10.1080/1744666X.2018.1468252
- Hamilton 2017** Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G, Mackay K, Marshall D, Marzo-Ortega H, Murphy D, Riddell C, Sengupta R, Siebert S, Van Rossen L, Gaffney K; BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(2):313-316.
- HAS 2021** Commission De La Transparence Avis 19 Mai 2021 guselkumab REMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli. Nouvelle indication. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271021/fr/tremfya-guselkumab-rhumatisme-psoriasique
- Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- HealthMeasures 2021** HealthMeasures. Dostępne online pod adresem: <https://www.healthmeasures.net/index.php>
- Data ostatniego dostępu : 02.03.2022 r.
- Healy 2007** Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1302-6. Epub 2007 Feb 15.
- Helliwell 2013** Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, McHugh N, Mease PJ, Strand V, Waxman R, Azevedo VF, Beltran Ostos A, Carneiro S, Cauli A, Espinoza LR, Flynn JA, Hassan N, Healy P, Kerzberg EM, Lee YJ, Lubrano E, Marchesoni A, Marzo-Ortega H, Porru G, Moreta EG, Nash P, Raffayova H, Ranza R, Raychaudhuri SP, Roussou E, Scarpa R, Song YW, Soriano ER, Tak PP, Ujfalussy I, de Vlam K, Walsh JA. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):986-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201341
- Helliwell 2014** Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol.* 2014 Jun;41(6):1212-7. doi: 10.3899/jrheum.140172
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated 2020)*. Cochrane, 2020. Dostępne online pod adresem: www.training.cochrane.org/handbook.
- Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/L40.5>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) Version: 2/2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- IQWiG 2021** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-112] Guselkumab (Psoriasis-Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-112.html>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Kawalec 2016** Kawalec P, Malinowski KP, Pilc A. Disease activity, quality of life and indirect costs of psoriatic arthritis in Poland. *Rheumatol Int.* 2016 Sep;36(9):1223-30. doi: 10.1007/s00296-016-3514-3.
- Khilji 2002** Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in dermatology life quality index scores. *Br J Dermatol.* 2002;147(suppl 62): 25-54
- Kucharz 2020** Kucharz EJ, Szechiński J. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). W: Mp.pl INTERNA. Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.2>.
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Leung 2018** Leung YY, Ogdie A, Orbai AM, et al. Classification and Outcome Measures for Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lau-sanne).* 2018;5:246. Published 2018 Sep 6. doi:10.3389/fmed.2018.00246
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Oct;21(5):827-40. doi: 10.1016/j.berh.2007.05.004
- Lubrano 2020** Lubrano E., Scryfallano S., Perrotta F.M. (2020): Multimorbidity and comorbidity in psoriatic arthritis - a perspective., *Expert Review of Clinical Immunology*, DOI: 10.1080/1744666X.2021.1825941
- Manara 2021** Manara M, Prevete I, Marchesoni A, D'Angelo S, Cauli A, Zanetti A, Ariani A, Bortoluzzi A, Parisi S, Scirè CA, Ughi N. The Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Reumatismo.* 2021;73(2):71-88.
- Matusiak 2012** Matusiak Ł, Szepietowski J. Jakość życia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 637–646
- Mease 2011a** Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht An-kylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in

- Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577
- Mease 2011b** Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2461-2465. doi:10.3899/jrheum.110546
- Menter 2016** Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl):s216-24. PMID: 27356193.
- Mumtaz 2011** Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):716]. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):272-277. doi:10.1136/ard.2010.129379
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/02/2022** Obwieszczenie z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku.
- Nas 2016** Nas K., Capkin E., Zübeyir Dagli A., Cevik R., Kilic E., Kilic G., Karkucak M., Bekir Durmus B., Salih Ozgocmen S. & on behalf of Anatolian Group for the Assessment in Rheumatic Diseases (ANGARD) (2016): Gender specific differences in patients with psoriatic arthritis, *Modern Rheumatology*, DOI: 10.1080/14397595.2016.1193105
- Navarini 2020** Navarini L, Currado D, Costa L, Tasso M, Chimenti MS, Caso F. Experimental and Investigational Pharmacotherapy for Psoriatic Arthritis: Drugs of the Future. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:487-502. Published 2020 Nov 16. doi:10.2147/JEP.S265633
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. Guselkumab (Tremfya®) for psoriatic arthritis. HTA ID 20059. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/guselkumab-tremfya-for-psoriatic-arthritis-hta-id-20059/>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- NFZ 2011** Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Załącznik nr 49 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku. Dostępne online pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosc/293/4622/1/2011_059_dgl_zal.zip
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- NFZ 2021a** Narodowy Fundusz Zdrowia. Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych - protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Protokoły nr 84-148 (niedostępny protokół nr 114). Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

- NFZ 2021b** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Programy Lekowe. Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance. Published: 30 June 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta711>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Nojszewska 2020** Nojszewska E., Śliwczyński A., Karwacki A., Karwacka M., Łyszczarz B., Karczewicz E. Ocena całkowitych społeczno-ekonomicznych kosztów występowania łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju. Dostępne online pod linkiem: https://innowo.org/userfiles/publikacje/Ocena_calkowitych_spoleczno-ekonomicznych_kosztow_wystepowania_luszczycy_i_luszczycowego_zapalenia_stawow_z_perspektywy_gospodarki_panstwa.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- OECD 2018** Wenzl M, Paris V. Pharmaceutical Reimbursement and Pricing in Germany. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Dostępne online pod adresem: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Ogdie 2015** Ogdie, A., & Weiss, P. (2015). The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(4), 545–568. doi:10.1016/j.rdc.2015.07.001
- Orbai 2017** Orbai AM, de Wit M, Mease PJ, Callis Duffin K, Elmamoun M, Tillett W, Campbell W, Fitzgerald O, Gladman DD, Goel N, Gossec L, Hoejgaard P, Leung YY, Lindsay C, Strand V, van der Heijde DM, Shea B, Christensen R, Coates L, Eder L, McHugh N, Kalyoncu U, Steinkoenig I, Ogdie A. Updating the Psoriatic Arthritis (PsA) Core Domain Set: A Report from the PsA Workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol.* 2017 Oct;44(10):1522-1528. doi: 10.3899/jrheum.160904
- PBAC 2020** The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document – November 2020 PBAC meeting. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/guselkumab-psd-nov-2020.pdf>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- PTR 2022** Stanowisko Polskiego Towarzystwa z dn. 31.01.2022 r. dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi.
Dostępne online pod adresem: <https://reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-z-dn-31012022-r-dot-dostepnosci-innowacyjnych-terapii-dla-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Raciborski 2016** Raciborski F., Andrzej A., Anna Kłak A., Kwiatkowska B., Brzozowska M., Tlustochowicz M. Prevalence of psoriatic arthritis and costs generated by treatment of psoriatic arthritis patients in the public health system – the case of Poland. *Reumatologia.* 2016; 54(6): 278–284. Published online 2016 Dec 30. doi: 10.5114/reum.2016.64902.
- Richtlin 2021** Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, Zazzetti F, Subramanian RA, Xu XL, Zuraw QC, Sheng S, Jiang Y, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y,

Shawi M, Karyekar CS, Deodhar A. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF α inhibitor-experienced. Clinical Protocol CNTO1959PSA3001. Dostępne online pod adresem: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/96/NCT03162796/Prot_000.pdf

Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

Robinson 2011

Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):369-75. doi: 10.1016/j.jaad.2011.01.022.

Scotti 2018

Scotti, L., Franchi, M., Marchesoni, A., & Corrao, G. (2018). Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(1), 28–34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.003.

Setty 2007

Setty AR, Choi HK. Psoriatic arthritis epidemiology. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):449-454. doi:10.1007/s11926-007-0073-3

Sieper 2009

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook : a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68;ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018

Singh 2019

Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, Dubreuil M, Dunham J, Husni ME, Kenny S, Kwan-Morley J, Lin J, Marchetta P, Mease PJ, Merola JF, Miner J, Ritchlin CT, Siaton B, Smith BJ, Van Voorhees AS, Jonsson AH, Shah AA, Sullivan N, Turgunbaev M, Coates LC, Gottlieb A, Magrey M, Nowell WB, Orbai AM, Reddy SM, Scher JU, Siegel E, Siegel M, Walsh JA, Turner AS, Reston J. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):5-32.

SMC 2021

Scottish Medicines Consortium. Guselkumab (Tremfya). Indication. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6176/guselkumab-tremfya-final-july-2021-for-website.pdf>

Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

Sokolik 2015

Sokolik R. Poradnik dla pacjentów. Łuszczycowe zapalenie stawów, Termedia, 2015, ISBN: 978-83-7988-413-1. Dostępne online pod adresem: <http://luszczycowezapaleniastawow.pl/poradnik-o-lzs-dr-n-med-renata-sokolik/>

Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.

Szczerkowska-Dobosz 2020

Szczerkowska-Dobosz A, Krasowska D, Bartosińska J, et al. Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):625-634. doi:10.5114/ada.2020.100478

Tillett 2021

Tillett W, Allen A, Tucker L, Chandler D, Ciurtin C, Davis C, Dick A, Foulkes A, Gullick N, Helliwell P, Jadon D, Jones G, Kyle S, Madhok V, McHugh N, Parkinson A, Raine T, Siebert S, Smith C, Coates LC. Treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1588-1592.

- Tillet 2022** Tillet W, Coates LC, Tucker L, Allen A, Chandler D, Ciurtin C, Dick A, Foulkes A, Gullick N, Helliwell P, Jadon D, Jones G, Kyle S, Madhok V, McHugh N, Parkinson A, Raine T, Siebert S, Smith C. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. Dostępne online pod adresem: <https://rheumatology.org.uk/Portals/0/Documents/Guidelines/Psoriatic-arthritis/PsA-guideline-draft.pdf?ver=2022-02-21-170033-110>
Data ostatniego dostępu: 02.03.2022 r.
- Tłustochowicz 2016** Tłustochowicz W, Świerkot J, Stanisławska-Biernat E. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Łuszczycowe zapalenie stawów. *Reumatologia* 2016; supl. 1: 22–25.
- Tłustochowicz 2021** Tłustochowicz M., Wierzba W., Marczak M., Tłustochowicz W., Śliwczyński A., Raciborski F., Kwiatkowska B., Brzozowska M., Andrzej Jacyna A., Kisiel B. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. *Rheumatol Int.* 2021; 41(1): 139–145. Published online 2020 Oct 28. doi: 10.1007/s00296-020-04734-x
- Torre Alonso 2018** Torre Alonso JC, Díaz Del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, Plasencia-Rodríguez C, Ramírez García J, Queiro R. Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(5):254-268.
- Trindade 2019** Trindade GC, Viggiano LGL, Brant ER, Lopes CAO, Faria ML, Ribeiro PHNS, Silva AFDC, Souza DMR, Lopes AF, Soares JMA, Pinheiro MB. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Oct-Dec;41(4):335-341. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.010
- Turska 2009** Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. *Farm Pol*, 2009, 65(8): 572-580
- van der Heijde 2005** van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii61-ii64. doi:10.1136/ard.2004.030809
- van der Heijde 2017** van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compàn V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991.
- Veale 2018** Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018 Jun 2;391(10136):2273-2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
- Ward 2019** Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, Haroon N, Borenstein D, Wang R, Biehl A, Fang MA, Louie G, Majithia V, Ng B, Bigham R, Pianin M, Shah AA, Sullivan N, Turgunbaev M, Oristaglio J, Turner A, Maksymowych WP, Caplan L. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599-1613.
- Wells 2009** Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients

- with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459
- Zimmermann-Górska 2021** Zimmermann-Górska I, Kucharz EJ, Szechiński J, Kwiatkowska B, Wiland P. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.*
- Zochling 2006** Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):442-452.
- Zochling 2011** Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S47-S58. doi:10.1002/acr.20575