

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią  
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK),  
u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 6 lipca 2022 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| Wykaz skrótów.....  | 6  |
| Streszczenie .....  | 8  |
| ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....  | 15 |
| 1 Cel opracowania.....  | 16 |
| 2 Opis problemu zdrowotnego.....  | 16 |
| 2.1 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ICD-10: M45) .....  | 16 |
| 2.2 Etiologia i patofizjologia.....   | 17 |
| 2.3 Obraz kliniczny.....  | 18 |
| 2.4 Rozpoznanie .....   | 19 |
| 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....  | 23 |
| 2.6 Epidemiologia .....   | 24 |
| 2.7 Leczenie ZZSK.....  | 28 |
| 2.7.1 Wytyczne kliniczne .....  | 30 |
| 2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....   | 30 |
| 2.7.1.2 Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR).....  | 30 |
| 2.7.1.3 Wytyczne międzynarodowe .....   | 32 |
| 2.7.1.3.1 Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) i European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR).....                      | 32 |
| 2.7.1.4 Wytyczne zagraniczne .....  | 33 |
| 2.7.1.4.1 French Society of Rheumatology (SFR) .....  | 33 |
| 2.7.1.4.2 Spanish Society of Rheumatology (SSR).....  | 33 |
| 2.7.1.4.3 American College of Rheumatology (ACR), Spondylitis Association of America (SAA) i Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) ..... | 34 |
| 2.7.1.4.4 British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR).....   | 34 |
| 2.7.1.5 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....  | 35 |
| 2.7.2 Finansowanie leczenia ZZSK w Polsce .....   | 39 |
| 2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....   | 41 |
| 2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....  | 42 |
| 2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ) .....   | 46 |
| 3 Wybór populacji docelowej.....  | 49 |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 4      | Liczebność populacji docelowej .....                                      | 51  |
| 5      | Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib).....                   | 54  |
| 5.1    | Charakterystyka produktu leczniczego .....                                | 55  |
| 5.2    | Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....                    | 70  |
| 6      | Rekomendacji agencji HTA .....  | 71  |
| 6.1    | Rekomendacje AOTMiT .....   | 71  |
| 6.2    | Rekomendacje zagraniczne .....  | 71  |
| 7      | Dobór komparatorów.....   | 74  |
| 8      | Dobór punktów końcowych .....   | 79  |
| 9      | Zakres analiz.....  | 82  |
| 9.1    | Analiza kliniczna.....  | 82  |
| 9.2    | Analiza ekonomiczna .....   | 84  |
| 9.3    | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....                            | 85  |
| 10     | Załączniki.....   | 87  |
| 10.1   | Klasyfikacja siły zaleceń i jakości dowodów w wytycznych klinicznych..... | 87  |
| 10.2   | Opis komparatora – upadacytynib .....                                     | 89  |
| 10.2.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 97  |
| 10.3   | Opis komparatora – adalimumab.....  | 97  |
| 10.3.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 109 |
| 10.4   | Opis komparatora – certolizumab pegol .....                               | 111 |
| 10.4.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 120 |
| 10.5   | Opis komparatora – etanercept .....                                       | 121 |
| 10.5.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 130 |
| 10.6   | Opis komparatora – golimumab.....   | 133 |
| 10.6.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 143 |
| 10.7   | Opis komparatora – infliksymab.....                                       | 145 |
| 10.7.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 157 |
| 10.8   | Opis komparatora – sekukinumab.....                                       | 159 |
| 10.8.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 165 |
| 10.9   | Opis komparatora – iksekizumab .....                                      | 166 |
| 10.9.1 | Obecny sposób finansowania komparatora.....                               | 171 |
| 10.10  | Leki refundowane w Polsce w leczeniu ZSSK.....                            | 172 |
| 10.11  | Aktualnie obowiązujący program lekowy .....                               | 175 |

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| 10.12    | Wnioskowany program lekowy .....  | 181 |
| 10.13    | Skale i kwestionariusze .....   | 187 |
| 10.13.1  | <i>The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)</i> .....                 | 187 |
| 10.13.2  | <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)</i> .....                            | 188 |
| 10.13.3  | <i>Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)</i> .....  | 188 |
| 10.13.4  | <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)</i> .....                              | 189 |
| 10.13.5  | <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)</i> .....                             | 189 |
| 10.13.6  | <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)</i> .....                       | 190 |
| 10.13.7  | <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPAARC)</i> .....                         | 190 |
| 10.13.8  | <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)</i> .....             | 190 |
| 10.13.9  | <i>Short Form – 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)</i> .....                              | 191 |
| 10.13.10 | Kwestionariusz EQ-5D .....  | 191 |
| 10.13.11 | <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)</i> .....                                   | 192 |
| 10.13.12 | <i>Work Productivity &amp; Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis (WPAI)</i> .. | 192 |
| 10.14    | Wkład autorów w opracowanie raportu .....   | 193 |
|          | Spis Tabel .....  | 194 |
|          | Spis Wykresów .....   | 196 |
|          | Piśmiennictwo .....   | 197 |

## Wykaz skrótów

|          |   |
|----------|---|
| ACR      | <i>American College of Rheumatology</i>   |
| AEs      | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )   |
| AOTMiT   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| APD      | Analiza Problemu Decyzyjnego  |
| APLAR    | <i>Asia Pacific League of Associations for Rheumatology</i>   |
| ASAS     | <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>  |
| ASAS     | <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>  |
| AWMSG    | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>   |
| axSpA    | Spondyloartropatia osiowa (z ang. <i>Axial Spondyloarthritis</i> )  |
| bDMARDs  | Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )  |
| BHPR     | <i>British Health Professionals in Rheumatology</i>   |
| BSR      | <i>British Society for Rheumatology</i>   |
| CADTH    | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>   |
| CHMP     | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>   |
| ChPL     | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| CRA      | <i>Canadian Rheumatology Association</i>  |
| CRP      | Białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i> );   |
| csDMARDs | Konwencjonalne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )                               |
| DGHR     | <i>Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie</i>   |
| EMA      | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| EULAR    | <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>   |
| FDA      | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )  |
| GKS      | Glikokortykosteroidy  |
| HAS      | <i>Haute Autorite de Sante</i>  |
| HRQoL    | Jakość życia zależna od stanu zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )   |
| HTA      | <i>Health Technology Assessment</i>   |
| ICD-10   | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> ) |
| IgA      | Immunoglobulina A   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

|          |   |
|----------|---|
| IL       | Interleukina  |
| IQWiG    | <i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>  |
| JGP      | Jednorodne Grupy Pacjentów  |
| MR       | Rezonans magnetyczny  |
| MZ       | Ministerstwo Zdrowia  |
| NCPE     | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>  |
| NFZ      | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| NICE     | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>  |
| NLPZ     | Niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i> ; NSAIDs)   |
| PBAC     | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>   |
| 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> )   |
| RTG      | Radiogram   |
| SAA      | <i>Spondylitis Association of America</i>   |
| SAPHO    | Zespół SAPHO (z ang. <i>Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis</i> )   |
| SFR      | <i>French Society of Rheumatology</i>   |
| SMC      | <i>Scottish Medicines Consortium</i>  |
| SpA      | Spondyloartropatie (z ang. <i>Spondyloarthritis</i> )   |
| SPARCC   | <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>  |
| SPARTAN  | <i>Spondyloarthritis Research and Treatment Network</i>   |
| TGFβ     | Transformujący czynnik wzrostu beta (z ang. <i>Transforming Growth Factor β</i> )   |
| TNFα     | Czynnik martwicy nowotworów (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i> )  |
| tsDMARDs | Celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )   |
| WHO      | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )   |
| WZJG     | Wrzodziejące zapalenie jelita grubego   |
| ZUS      | Zakład Ubezpieczeń Społecznych  |
| ZZSK     | Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (z ang. <i>Ankylosing Spondylitis</i> )  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 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 Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, z ang. *Ankylosing spondylitis, AS*) stanowi część większej grupy schorzeń – spondyloartropatii (SpA, z ang. *Spondyloarthritis*).

Charakterystyczny dla ZZSK jest przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznanej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa. Prowadzi on do ich stopniowego usztywnienia. Dla obrazu klinicznego ZZSK właściwe są: ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych (nasila się on zwykle w nocy, a rano dołącza do niego się uczucie sztywności), objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych, zniesienie lordozy fizjologicznej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz bolesność stawów krzyżowo-biodrowych, usztywnienie odcinka piersiowego powodujące zanik mięśni przykręgosłupowych oraz zrastanie

kręgów w odcinku szyjnym. Ponadto u części pacjentów występują objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt).

Zagrożenie kalectwem związane jest głównie z zajęciem stawów biodrowych i zeszywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Wśród chorych na ZZSK obserwuje się skrócony czas przeżycia wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci z ZZSK charakteryzują się istotnie gorszą jakością życia związaną ze zdrowiem w porównaniu ze zdrowymi osobami, a zwłaszcza w zakresie oceny funkcjonowania fizycznego. Co istotne, wykazano ujemną korelację wyników oceny jakości zdrowia z dłuższym czasem trwania objawów czy wysoką aktywnością choroby (ASDAS  $\geq 2,1$ ). Wśród chorych na ZZSK powszechnym zjawiskiem są zaburzenia snu oraz depresja, które po części wynikają z braku kontroli nad objawami bólowymi, dokuczliwymi zwłaszcza nocą.

### Oceniana interwencja

Lek Xeljanz (tofacytynib) jest cząsteczką należącą do grupy inhibitorów kinaz JAK stosowaną w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Na terenie Unii Europejskiej do leczenia ZZSK tofacytynib został zarejestrowany 14 października 2021 r., natomiast rejestracja przez FDA nastąpiła 14 grudnia 2021 r. Jednocześnie, z uwagi na wcześniejsze rejestracje w innych wskazaniach z dziedziny reumatologii istnieje wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z tym lekiem, a profil bezpieczeństwa tofacytynibu jest dobrze poznany.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



Tofacytynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią ZZSK, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

W przeciwieństwie do większości leków stosowanych u chorych na ZZSK produkt leczniczy Xeljanz podawany jest doustnie, niezależnie od posiłku. Zalecana dawka tofacytynibu w tej grupie pacjentów to 5 mg podawane dwa razy na dobę.

### Dobór populacji docelowej

Zgodnie ze złożonym wnioskiem leczenie tofacytynibem prowadzone będzie na warunkach zbliżonych do określonych w już obowiązującym programie lekowym „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do Obwieszczenia MZ). Zgodnie z jego zapisami leczeniu podlegać będą chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie.
- niezadowalająca odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie.

Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych poniżej kryteriów:

- 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;
- 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.

Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Wnioskowane kryteria refundacyjne zawierają się we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Xeljanz i stanowią jego uszczegółowienie w zakresie wcześniej stosowanego leczenia.

Ponieważ w programie lekowym określono bardzo szczegółowe kryteria włączenia, aby nadmiernie nie ograniczać dostępnych dowodów klinicznych, zwłaszcza mając na uwadze dużą liczbę komparatorów i konieczność wykonania porównania pośredniego, do analizy klinicznej włączano badania obejmujące populację pacjentów z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu

RTG (ZZSK), z aktywną postacią choroby oraz z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne i następnie dokonywano oceny zgodności analizowanej populacji z kryteriami włączenia do programu lekowego odnośnie aktywności i nasilenia choroby oraz liczby wcześniej zastosowanych NLPZ.

## Praktyka kliniczna

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej we wnioskowanej populacji docelowej, czyli u chorych na ZZSK z aktywną i ciężką postacią choroby pomimo zastosowania terapii co najmniej dwoma NLPZ rekomenduje się zastosowanie leczenia celowanego. Najczęściej wskazuje się na leki biologiczne z grup TNFi lub IL-17i. W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2021 r., powołując się na wytyczne ASAS/EULAR z 2016 r. wskazano, iż aktualną praktykę stanowi rozpoczęcie leczenia lekami biologicznymi od TNFi, co wynika z długiej obecności leków z tej grupy w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych tych wskazano również, że nie ogranicza to możliwości zastosowania leku z grupy IL-17i w pierwszej linii leczenia biologicznego.

Leki z grupy JAKi, do których należy tofacytynib, wymienione w najnowszym z odnalezionych dokumentów – wytycznych *French Society of Rheumatology* z 2022 r., gdzie tofacytynib jest wskazywany jako opcja terapeutyczna równorzędna do TNFi i IL-17i. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że pozostałe wytyczne zostały opracowane przed datą rejestracji tofacytynibu we wnioskowanym wskazaniu.

## Dobór komparatorów

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Finansowaniem ze środków publicznych objęte jest leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do Obwieszczenia MZ): adalimumabem (produkty lecznicze Amgevita, Hyrimoz, Idacio), certolizumabem pegol (produkt leczniczy Cimzia), etanerceptem (produkty lecznicze Enbrel, Erelzi), golimumabem (produkt leczniczy Simponi), infliksymabem (produkty lecznicze Flixabi, Zessly), sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx), upadacytynibem (produkt leczniczy Rinvoq) i iksekizumabem (produkt leczniczy Taltz).

Uwzględniając wnioskowane warunki finansowania leku Xeljanz oraz wytyczne praktyki klinicznej należy uznać, że właściwymi komparatorami dla tofacytynibu w dawce 5 mg p.o. podawanego 2 razy dziennie [TOF 5 BID] będą leki ujęte obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych.

Komparatory dla tofacytynibu stanowić będą:

- upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o. [UPA 15];
- adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień [ADA 40],
- certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie [CER 200] lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie i [CER 400],
- etanercept 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu [ETA 25] lub 50 mg s.c. raz w tygodniu [ETA 50],
- golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu [GOL 50],

- infliksymab 5 mg/kg mc. i.v., a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni [IFX],
- sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a comiesięcznie w dawce podtrzymującej [SEC]; na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [SEC 300];
- iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie [IXE 160].

Jako podstawowy komparator wybrano upadacytynib, refundowany przedstawiciel klasy inhibitorów JAK, do których należy również będący przedmiotem wniosku tofacytynib. Pozostałe leki będą stanowić komparatory dodatkowe. Celem umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniono również placebo [PBO].

## 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 6.3 (Higgins 2022).

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:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – Pacjenci z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG (ZZSK), z aktywną postacią choroby oraz z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwpalne;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – tofacytynib, w postaci tabletek powlekanych doustnych, podawany w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla chorych na ZZSK: 5 mg dwa razy na dobę [TOF 5 BID];
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
  - leki ujęte obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych: upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o. [UPA 15]; adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień [ADA 40], certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie [CER 200] lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie i [CER 400],

etanercept 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu [ETA 25] lub 50 mg s.c. raz w tygodniu [ETA 50], golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu [GOL 50], infliksymab i.v. 5 mg/kg mc., a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni [IFX 5], sekinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a comiesięcznie w dawce podtrzymującej [SEC 150]; na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [SEC 300], iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie [IXE 160],

- o celem umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniono również placebo [PBO];
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
  - o odpowiedź według kryteriów ASAS (w tym ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja), wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii ASDAS (w tym choroba nieaktywna, niska aktywność choroby, klinicznie istotna poprawa, znacząca poprawa), odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (w tym BASDAI50), ocena czynnościowa BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, zapalenie przyczepów ścięgniętych w spondyloartropatii MASES, ocena spondyloartropatii w MRI SPAARC, liczba obrzękniętych stawów, markery stanu zapalnego (CRP/hsCRP)
  - o jakość życia i ocena produktywności
  - o bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**

- o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej
- o włączano badania o okresie leczenia wystarczającym do wykonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej (ocena odpowiedzi na leczenie określona w ChPL dla poszczególnych leków).

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

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 leczniczego Xeljanz. 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 ZZSK. 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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

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 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 przyjmując 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 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.

**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 Xeljanz (tofacetynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca, w ramach programu lekowego.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ICD-10: M45)

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, z ang. *Ankylosing Spondylitis*, AS) stanowi część większej grupy schorzeń – spondyloartropatii (SpA, z ang. *Spondyloarthritis*), czyli zapaleń stawów przebiegających z zajęciem stawów kręgosłupa. Oprócz ZZSK do SpA zaliczane są także łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, spondyloartropatia młodzieńcza, zapalenie stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, zespół SAPHO (z ang. *Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis*), zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej i spondyloartropatie nieodróżnicowane (*Zimmermann-Górska 2021*).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa ma przypisany kod M45 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 FA92 (*ICD-11 2022*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2019*).

| ICD-10                              | Rozpoznanie  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Spondyloartropatie (M45-M49)</b> |  |
| <b>M45</b>                          | <b>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b>                     |
| M46                                 | Inne zapalne choroby stawów kręgosłupa                               |
| M46.0                               | Entezopatia kręgosłupa   |
| M46.1                               | Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych niesklasyfikowane gdzie indziej |
| M46.2                               | Zapalenie kości i jamy szpikowej kręgu                               |
| M46.3                               | Zakażenie krążka międzykręgowego (ropne)                             |
| M46.4                               | Zapalenie krążka międzykręgowego, nieokreślone                       |
| M46.5                               | Inne zakaźne choroby kręgosłupa                                      |

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



| ICD-10 | Rozpoznanie   |
|--------|---|
| M46.8  | Inne określone zapalne choroby kręgosłupa   |
| M46.9  | Zapalna choroba kręgosłupa, nieokreślona  |
| M47    | Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa  |
| M47.0  | Zespół ucisku tętnicy kręęgowej i rdzeniowej przedniej (G99.2)                                    |
| M47.1  | Inne spondylozy z uszkodzeniem rdzenia kręgowego  |
| M47.2  | Inne zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa z uszkodzeniem korzeni nerwów rdzeniowych                   |
| M47.8  | Inne zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa   |
| M47.9  | Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, nieokreślone  |
| M48    | Inne choroby kręgosłupa   |
| M48.0  | Zespół wąskiego kanału kręgowego  |
| M48.1  | Zesztywniająca hiperostoza [choroba Forestiera]   |
| M48.2  | Choroba Baastrupa   |
| M48.3  | Pourazowa spondylopatia   |
| M48.4  | Zmęczeniowe złamanie kręgu  |
| M48.5  | Zapadnięcie kręgu niesklasyfikowane gdzie indziej   |
| M48.8  | Inne określone spondylopatie  |
| M48.9  | Spondylopatia, nieokreślona   |
| M49    | Spondylopatie w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej                                   |
| M49.0  | Gruźlica kręgosłupa (A18.0)   |
| M49.1  | Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu brucelozy (A23.–)   |
| M49.2  | Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu infekcji bakteriami jelitowymi (A01–A04)                  |
| M49.3  | Spondylopatia w przebiegu innych chorób zakaźnych i pasożytniczych sklasyfikowanych gdzie indziej |
| M49.4  | Spondylopatia neuropatyczna   |
| M49.5  | Zapadnięcie kręgu w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej                               |
| M49.8  | Spondylopatia w przebiegu innych chorób sklasyfikowanych gdzie indziej                            |

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

ZZSK to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe (*sacroilitis*), stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia (*Zimmermann-Górska 2021*).

**Etiologia** choroby nie jest do końca poznana. Istnieje hipoteza, że ZZSK jest uwarunkowaną genetycznie zaprogramowaną odpowiedzią immunologiczną na czynniki środowiskowe. Za hipotezą tą przemawia

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

bardzo częsta obecność u chorych antygeny HLA-B27, który wykrywany jest u 80-90% chorych rasy białej przy wykrywalności na poziomie 8% w populacji ogólnej. Wydaje się, że rola HLA-B27 mogłaby polegać na prezentowaniu endogennych peptydów limfocytom T aktywowanym przez antygeny pochodzące z zewnątrz (np. antygeny bakteryjne). Wśród czynników genetycznych bierze się pod uwagę HLA-15 oraz geny dla IL-1, IL-23R i aminopeptydazy siateczki śródplazmatycznej 1 i 2 (ERAP-1, ERAP-2). Haplotypy ERAP-1 łączą się najczęściej z antygenem HLA-15, a ERAP-2 z HLA B-27, co może wiązać się z obwodową lub osiową postacią SpA (Zimmermann-Górska 2021).

W **patogenezie** choroby istotną rolę odgrywają limfocyty T. W materiale pobranym ze zmienionych zapalnie stawów krzyżowo-biodrowych w trakcie biopsji po barwieniu immunohistochemicznym wykazano obecność nacieków złożonych z T CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> oraz makrofagów. Dodatkowo, w okolicy tych komórek znajdowało się mRNA dla TNF $\alpha$  (czynnika martwicy nowotworów, z ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominowało mRNA dla TGF $\beta$  (transformującego czynnika wzrostu beta, z ang. *transforming growth factor  $\beta$* ) (Zimmermann-Górska 2021).

## 2.3 Obraz kliniczny

Odróżnia się następujące postaci SpA, do których zalicza się ZZSK:

- postać osiową SpA – dominują objawy ze strony kręgosłupa;
- postać obwodową – głównie zapalenie stawów (najczęściej niesymetryczne) kończyn dolnych, także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie ścięgien i palców (*dactylitis*).

Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub (rzadziej) występować samodzielnie. U chorych z klinicznymi objawami SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych obrazowaniem rentgenowskim (Zimmermann-Górska 2021).

Tabela 2. Objawy ZZSK (Zimmermann-Górska 2021).

| Układ narządów objęty objawami | Charakterystyka objawów   |
|--------------------------------|---|
| układ ruchu                    | <p><u>Objawy podmiotowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych (u 80% chorych), zwykle tępy, trudny do umiejscowienia, jednostronny lub obustronny, przerywany, po kilku miesiącach stały. Ból nasila się zwykle w nocy, a rano dołącza się uczucie sztywności. Zmiany w odcinku piersiowym kręgosłupa i stawach żebrowo-kręgowych powodują ból w obrębie klatki piersiowej, nasilający się przy oddychaniu. Ból ten promieniuje od kręgosłupa ku przodowi, wzdłuż</li> </ul> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Układ narządów objęty objawami | Charakterystyka objawów  |
|--------------------------------|--|
|                                | <p>żeber. Zajęcie przez proces zapalny odcinka szyjnego kręgosłupa powoduje początkowo ograniczenie jego ruchomości, a później całkowitą jej utratę.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych (u 10-20%), a także przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągna podszwowego.</li> <li>• Stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia.</li> </ul> <p><u>Objawy przedmiotowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zniesienie lordozy fizjologicznej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz bolesność stawów krzyżowo-biodrowych.</li> <li>• Wraz z obejmowaniem przez proces zapalny wyższych odcinków kręgosłupa dochodzi do ograniczenia jego ruchomości i do ograniczenia rozszerzalności klatki piersiowej.</li> <li>• Usztywnienie odcinka piersiowego powoduje zanik mięśni przykręgosłupowych („plecy wyprasowane”).</li> <li>• Zrastanie kręgów w odcinku szyjnym i występujące często zniesienie lordozy lub nawet wytworzenie się kifozy powodują coraz większą „odległość potylicy od ściany”, co naraża ten odcinek na złamanie.</li> </ul> |
| narząd wzroku                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt; u 25-30% chorych). Objawy te ustępują po upływie 4-8 tygodni, ale mogą nawracać. W przypadkach, gdy nie jest podejmowane właściwe leczenie może dochodzić do jaskry lub utraty wzroku.</li> </ul>   |
| układ krążenia                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększona częstość występowania niedomykalności zastawki aortalnej, zaburzeń przewodzenia (blok przedsionkowo-komorowy II° i III°, blok odnogi) i rytmu (migotanie przedsionków) oraz konieczności wszczęcia stymulatora serca.</li> </ul>   |
| układ oddechowy                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogą występować zmiany śródmiąższowe o charakterze włóknienia w górnych płatach, szczególnie u osób palących.</li> </ul>  |
| układ moczowo-płciowy          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U części chorych stwierdza się białkomocz, co może być wynikiem odkładania się w nerkach złogów amyloidu lub nefropatii IgA. Do powstawania zmian w nerkach może przyczyniać się również długotrwałe leczenie NLPZ.</li> </ul>  |
| układ nerwowy                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy neurologiczne mogą występować w związku z podwichnięciem w stawie szczytowo-obrotowym lub szczytowo-potylicznym lub w związku ze złamaniem w obrębie kręgosłupa szyjnego.</li> </ul>   |
| układ pokarmowy                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych często stwierdza się chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy. U 30-60% chorych stwierdza się bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy.</li> </ul>  |

IgA – immunoglobulina A; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; NSAIDs).

## 2.4 Rozpoznanie

W rozpoznaniu ZZSK przydatne mogą być zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Kryteria te stanowią również podstawę kwalifikacji pacjentów do obowiązującego oraz wnioskowanego programu lekowego. Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 3. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (*Wiland 2012, Zimmermann-Górska 2021*).

| Rozpoznanie  |  |
|--|--|
| Kryteria kliniczne   |  |
| kryteria kliniczne   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból i sztywność dolnego odcinka kręgosłupa trwające dłużej niż 3 miesiące, które zmniejszają się pod wpływem ćwiczeń, ale nie pod wpływem odpoczynku</li> <li>• ograniczenie zakresu ruchów zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej</li> <li>• ograniczenie ruchomości klatki piersiowej (w odniesieniu do wartości należnych dla płci i wieku)</li> </ul> |
| kryterium radiologiczne  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• obustronnie obecne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych przynajmniej 2 stopnia lub niesymetryczne zmiany o typie zapalenia w stopniu 3-4.</li> </ul>  |
| Stopniowanie   |  |
| <b>Rozpoznanie pewne:</b> jeśli jest obecne kryterium radiologiczne oraz przynajmniej jedno kryterium kliniczne. |  |
| <b>Rozpoznanie prawdopodobne:</b> jeśli są obecne wszystkie trzy kryteria kliniczne.                             |  |

Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi rozpoznanie można postawić, jeśli jest spełnione jest kryterium radiologiczne oraz przynajmniej jedno kryterium kliniczne. Kryteria te nie pozwalają jednak na zakwalifikowanie pacjenta z wczesnymi objawami. Dlatego zwykle postawienie rozpoznania ZZSK następuje już po wystąpieniu nieodwracalnych zmian w układzie ruchu. Pierwsze objawy często mogą być więc traktowane zarówno przez chorego, jak i lekarza jako typowe bóle korzonkowe. W niektórych sytuacjach są wykonywane zdjęcia radiologiczne, ale dotyczyć one mogą odcinka lędźwiowego kręgosłupa i nie obejmują stawów krzyżowo-biodrowych, co sprawia, że negatywny wynik badania uspokaja zarówno chorego, jak i lekarza. Ponadto nawet gdy zdjęcia są ukierunkowane na stawy krzyżowo-biodrowe, to w początkowym okresie ZZSK zmiany zapalne nie dają się jeszcze uwidocznic w badaniu radiologicznym. W większości przypadków okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5-10 lat (*Wiland 2012*).

Zaliczenie pacjenta do grupy chorych ze spondyloartropatią zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany radiologiczne stawów krzyżowo-biodrowych umożliwiają nowe, wprowadzone przez *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* w 2010 r. kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii (*Zimmermann-Górska 2021*), opisane w tabelach poniżej.

Tabela 4. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii wg ASAS z 2010 r. (*Zimmermann-Górska 2021*).

| Rodzaj SpA                        | Kryterium  | Cechy SpA<br>[definicje cech podano w tabeli poniżej]  |
|-----------------------------------|--|--|
| spondyloartropatia osiowa (axSpA) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (MR lub RTG) oraz <math>\geq 1</math> cecha SpA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalny ból krzyża</li> <li>• zapalenie stawów obwodowych</li> <li>• zapalenie przyczepów ścięgniętych (w obrębie pięty)</li> <li>• zapalenie palców (<i>dactylitis</i>)</li> </ul> |
|                                   | ALBO   |  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Rodzaj SpA                  | Kryterium   | Cechy SpA<br>[definicje cech podano w tabeli poniżej]  |
|-----------------------------|---|--|
|                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie antygenu HLA-B27 oraz <math>\geq 2</math> inne cechy SpA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczyca</li> <li>choroba Leśniowskiego-Crohna lub WZJG</li> <li>dobra odpowiedź na NLPZ</li> <li>SpA w wywiadzie rodzinnym</li> <li>HLA-B27</li> <li>zwiększone stężenie CRP w surowicy</li> </ul>                                      |
| spondyloartropatia obwodowa | <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie stawów lub przyczepów ścięgni-<br/>stych lub palców</li> </ul> ORAZ <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 1</math> z cech SpA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej</li> <li>łuszczyca</li> <li>choroba Leśniowskiego-Crohna lub WZJG</li> <li>poprzedzające zakażenie</li> <li>HLA-B27</li> <li>zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym</li> </ul> |
|                             | ALBO <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 2</math> inne cechy SpA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie stawów</li> <li>zapalenie przyczepów ścięgni-<br/>stych</li> <li>zapalenie palców</li> <li>zapalny ból krzyża (kiedykolwiek)</li> <li>SpA w wywiadzie rodzinnym</li> </ul>  |

axSpA – spondyloartropatia osiowa (z ang. *axial spondyloarthritis*); MR – rezonans magnetyczny; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; NSAIDs); RTG – radiogram; SpA – spondyloartropatia; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Tabela 5. Definicje cech spondyloartropatii wg ASAS z 2010 r. (Zimmermann-Górska 2021).

| Cecha  | Kryteria kliniczne   |
|--|--|
| zapalny ból krzyża   | występuje $\geq 4$ z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>ból wystąpił <math>&lt; 40</math> r.ż.</li> <li>podstępny początek</li> <li>zmniejsza się po ćwiczeniach fizycznych</li> <li>nie ustępuje podczas odpoczynku</li> <li>występuje w nocy (zmniejsza się po wstaniu z łóżka)</li> </ul> |
| zapalenie stawów   | <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne zapalenie błony maziowej (obecnie lub w wywiadzie)</li> </ul>   |
| wywiad rodzinny  | występowanie u krewnych 1. lub 2. stopnia którejkolwiek z wymienionych chorób: <ul style="list-style-type: none"> <li>ZZSK</li> <li>łuszczyca</li> <li>zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej</li> <li>reaktywne zapalenie stawów</li> <li>nieswoiste zapalenie jelit</li> </ul>                                   |
| łuszczyca  | <ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczyca (obecnie lub w wywiadzie)</li> </ul>  |
| nieswoiste zapalenie jelit                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba Leśniowskiego-Crohna lub WZJG (obecnie lub w wywiadzie)</li> </ul>  |
| zapalenie palców   | <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie palców (obecnie lub w wywiadzie)</li> </ul>   |
| zapalenie przyczepów ścięgni-<br>stych                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie przyczepów ścięgni-<br/>stych w obrębie pięty: ból lub bolesność palpacyjna w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego do kości piętowej (obecnie lub w wywiadzie)</li> </ul>   |
| zapalenie przedniego odcinka<br>błony naczyniowej gałki ocznej | <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (obecnie lub w wywiadzie)</li> </ul>  |

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Cecha                                      |   |
|--|---|
| dobra odpowiedź na NSLPZ                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ustąpienie lub znaczne zmniejszenie natężenia bólu pleców 24-48 h po przyjęciu pełnej dawki NSLPZ</li> </ul>   |
| Badania laboratoryjne lub obrazowe         |   |
| HLA-B27                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik dodatni wg standardowych technik laboratoryjnych</li> </ul>  |
| zwiększone CRP w surowicy                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie powyżej GGN, po wykluczeniu innych przyczyn, u pacjentów z bólem krzyża</li> </ul>  |
| zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w RTG | <ul style="list-style-type: none"> <li>• obustronne stopnia 2-4 lub jednostronne stopnia 3-4, wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich</li> </ul>  |
| zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MR  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne zmiany zapalne w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych z pewnym obrzękiem szpiku kostnego lub zapaleniem tkanki kostnej, sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze SpA</li> </ul> |

CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C Reactive Protein*); MR – rezonans magnetyczny; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; NSAIDs); RTG – radiogram; SpA – spondyloartropatia; WZIG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W celu postawienia rozpoznania przeprowadza się szereg badań pomocniczych, które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Badania pomocnicze przeprowadzane w trakcie rozpoznawania ZZSK (*Zimmermann-Górska 2021*).

| Badania pomocnicze      | Charakterystyka  |
|-------------------------|--|
| badania laboratoryjne   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyspieszony OB i zwiększone stężenie CRP w surowicy w okresach zaostrzeń (u ok. 40% chorych z zajęciem kręgosłupa i u ok. 60% chorych z zajęciem stawów obwodowych), bez związku z objawami klinicznymi choroby;</li> <li>• niewielka niedokrwistość normobarwliwa (u &lt; 15% chorych);</li> <li>• białkomocz i krwinkomocz;</li> <li>• zwiększenie stężenia gammaglobulin w surowicy, często IgA;</li> <li>• czynnik reumatoidalny (RF) w klasie IgA (u części chorych), w klasie IgM nieobecny;</li> <li>• obecny antygen HLA-B27 (u 96% chorych w populacji europejskiej);</li> </ul>   |
| badanie płynu stawowego | <ul style="list-style-type: none"> <li>• płyn stawowy pobrany ze zmienionych stawów obwodowych ma charakter zapalny</li> </ul>   |
| badania obrazowe        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>metodą pierwszego wyboru (zgodnie z zaleceniami EULAR z 2014 r.) jest klasyczna radiografia stawów krzyżowo-biodrowych</b>, która powinna wykazać obecność zapalenia w ich obrębie;</li> <li>• w określonych sytuacjach (np. u osób młodych lub z krótkim czasem trwania choroby lub jeśli niemożliwe jest ustalenie rozpoznania SpA pomimo obrazu klinicznego i klasycznej radiografii) alternatywną metodą jest MR stawów krzyżowo-biodrowych;</li> <li>• inne metody (USG, scyntygrafia) na ogół nie są zalecane;</li> <li>• <b>RTG stawów krzyżowo-biodrowych: uwidacznia późne zmiany strukturalne</b>, świadczące o co najmniej kilkuletnim przebiegu choroby; najczęściej wykazuje zmiany obustronne, zależnie od okresu choroby podzielone na: <ul style="list-style-type: none"> <li>– stopień 0 – stan prawidłowy;</li> <li>– stopień 1 – podejrzenie nieprawidłowości;</li> <li>– stopień 2 – minimalne nieprawidłowości: małe, zlokalizowane obszary z nadżerką lub sklerotyzacją, bez zwężenia szpary stawowej;</li> <li>– stopień 3 – jednoznacznie nieprawidłowy obraz: umiarkowane lub zaawansowane zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, w którym stwierdza się <math>\geq 1</math> z następujących zmian: nadżerki, sklerotyzację, poszerzenie lub zwężenie szpary stawowej lub jej częściowe zrośnięcie;</li> <li>– stopień 4 – ciężkie nieprawidłowości: całkowite zrośnięcie szpary stawowych;</li> </ul> </li> </ul> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Badania pomocnicze | Charakterystyka  |
|--------------------|--|
|                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RTG kręgosłupa:</b> w obrębie kręgosłupa widoczne są „świecące narożniki” i „kwadratowanie” trzonów kręgów, które wynikają ze zmian destrukcyjnych trzonów i wtórnej sklerotyzacji, a następnie syndesmofity łączące ze sobą kręgi (zmiany są bardziej nasilone u osób z większym BMI); jednocześnie postawanie zrostów w stawach kręgosłupa i stopniowe wapnienie więzadeł prowadzą do całkowitego zrośnięcia się kręgosłupa (obraz kija bambusowego); dochodzi także do kostnienia przyczepów więzadeł i ścięgien (entezofity);</li> <li>• <b>RTG stawów obwodowych:</b> zmiany w stawach obwodowych prowadzą do zwężenia szpar stawowych, a następnie do ich zrośnięcia; w późnym okresie choroby dołącza się osteoporoza;</li> <li>• <b>MR: uwidacznia wczesne zmiany zapalne i będące ich następstwem uszkodzenia strukturalne w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych;</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych charakteryzuje się obrzękiem szpiku kostnego (STRI) i/lub cechami zapalenia kości ( w obrazach T<sub>1</sub>-zależnych po podaniu kontrastu) w warstwie podchrzęstnej lub okołostawowej tkance kostnej;</li> <li>– zmiany zapalne w kręgosłupie (zwykle mała intensywność sygnału w obrazach T<sub>1</sub>-zależnych, a duża w STIR): zapalenie trzonów kręgów, zapalenie krążków międzykręgowych, zapalenie stawów międzykręgowych (zwykle z obrzękiem szpiku w obrębie nasad łuków kręgów), zapalenie stawów żebrowo-kręgowych (z obrzękiem szpiku w okolicy stawu), zapalenie przyczepów więzadeł (towarzyszy mu obrzęk szpiku w okolicy przyczepu); w chorobie o długim przebiegu: złogi tłuszczu, nadżerki, syndesmofity i zrosty kostne;</li> <li>– stwierdzenie objawów zapalenia wyłącznie w obrębie błony maziowej, torebki stawowej lub przyczepów ścięgniastych nie upoważnia do rozpoznania zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA; obecność zmian strukturalnych tj. nagromadzenie tłuszczu, sklerotyzacja, nadżerki lub mosty kostne jest konsekwencją przebytego zapalenia, ale gdy nie towarzyszy im obrzęk szpiku i/lub zapalenie kości kryterium zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w MR wg klasyfikacji ASAS nie jest spełnione.</li> </ul> </li> </ul> |

BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *Body Mass Index*); CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C Reactive Protein*); MR – rezonans magnetyczny; OB – odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów; RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *Rheumatoid Factor*); RTG – radiogram; SpA – spondyloartropatia; STRI – z ang. *short tau (T1) inversion recovery*;

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji. Zwykle jednak przebieg choroby jest przewlekły i ma charakter postępujący. Utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostateczne usztywnienie oraz występujące często równoczesne zmiany w stawach obwodowych przyczyniają do zmian postawy i powstawania przykurczów w obrębie kończyn (*Zimmermann-Górska 2021*).

ZZSK może przebiegać z objawami zapalenia jelit oraz błony naczyniowej oka (ból, zaczerwienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt; u 25-20% chorych). U chorych stwierdza się nieprawidłowości związane z układem krążenia (np. niedomykalność zastawki aortalnej, zapalenie aorty wstępującej, zaburzenia przewodzenia; u 10% pacjentów) oraz zmiany śródmiąższowe płuc o charakterze włóknienia w górnych płatach (głównie u palaczy). U niektórych pacjentów stwierdza się białkomocz spowodowany odkładaniem się amyloidu w nerkach lub nefropatią oraz bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy (u 30-60% chorych) (*AOTMiT RPT 255/2019*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Zagrozenie kalectwem związane jest głównie z zajęciem stawów biodrowych i zeszywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia odnotowuje się zwykle wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych (AWA Taltz 2021).

Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne (AOTMiT RPT 255/2019). Szacuje się, że standaryzowany współczynnik zgonów wynosi 1,21 (95% CI: 0,97; 1,51),  $p=0,049$  dla pacjentów z ZZSK spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie w porównaniu do populacji ogólnej (Li 2020). Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności ok. 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby (AOTMiT RPT 255/2019).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat i Europa

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,01-1,8%. Najwyższe wskaźniki zapadalności na ZZSK odnotowano w Europie Północnej i Ameryce Północnej, natomiast najniższe odnotowano w Azji i Islandii. Podobny trend obserwuje się w odniesieniu do zachorowalności (EPAR Xeljanz 2021). Szacuje się, że w Europie Środkowej częstość występowania ZZSK wynosi 0,3-0,5%, a zapadalność roczna 0,5-14/100 000 (Zimmermann-Górska 2021). W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki zachorowalności i zapadalności na ZZSK w poszczególnych regionach świata.

Tabela 7. Wskaźniki zachorowalności i zapadalności na ZZSK w poszczególnych regionach świata (EPAR Xeljanz 2021).

|                            | Zachorowalność<br>[/ 100 000 pacjento-lat] | Zapadalność<br>[%] |
|----------------------------|--|--------------------|
| <b>Ogółem</b>              | <b>0,44-15</b>                             | <b>0,01-1,8</b>    |
| Europa Płn. i Ameryka Płn. | 3-15                                       | 0,1-1,8            |
| Islandia                   | 0,44                                       | –                  |
| Azja                       | 0,48                                       | 0,01-0,54          |
| Europa Wschodnia           | –  | 0,07-0,12          |
| Europa Płd.                | –  | 0,06-1,6           |
| Bliski Wschód              | –  | 0,12-0,49          |
| Afryka Subsaharyjska       | –  | 0,02               |
| Meksyk                     | –  | 0,1                |

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



Badania konsekwentnie wskazują, że ZZSK występuje częściej wśród mężczyzn niż kobiet, w stosunku 1,2-9:1. ZZSK zwykle ujawnia się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a szczyt zachorowań występuje pomiędzy 20 a 34 r.ż. Badania wskazują, że średni wiek wystąpienia objawów wynosi od 20,9 do 32,5 lat, podczas gdy średni wiek, w którym pacjenci zostają zdiagnozowani między 24,2 a 39,8 lat (*EPAR Xeljanz 2021*).

Należy wskazać, że niska częstość ZZSK w może być spowodowana niedodiagnozowaniem. Rozbieżności w częstości występowania łuszczykowego zapalenia stawów wynikają również z różnych definicji tej jednostki chorobowej w poszczególnych klasyfikacjach (*Ogdie 2015*). Co więcej, zauważalny jest również fakt, że w starszych badaniach (sprzed 2000 roku) szacowano generalnie niższe odsetki chorych niż notuje się obecnie (*MAHTA 2016*).

## Polska

W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych dotyczących zachorowalności, zapadalności i śmiertelności bezpośrednio odnoszących się do zdefiniowanej populacji docelowej dla leku Xeljanz.

W publikacji *Tłustochowicz 2020* dokonano analizy danych NFZ za lata 2008-2017 dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym lub dodatkowym ICD-10 M45. Oszacowana na ich podstawie zachorowalność na ZZSK w populacji polskiej wynosiła 8,30/10 000 osób. Była ona wyższa wśród mężczyzn – 9,56/10 000 osób niż wśród kobiet – 7,11/10 000 osób (stosunek mężczyźni : kobiety 1,33). Dla obu płci zachorowalność wzrastała wraz z wiekiem, osiągając maksimum około 70 r.ż. W 2017 r. najwyższą zachorowalność odnotowano wśród mężczyzn w wieku 65-69 lat (19,84/10 000 osób) i kobiet w wieku 70-74 lat (13,32 /10 000 osób). Dla porównania w starszej publikacji *Śliwczyński 2015*, również opartej na danych NFZ, zachorowalność w 2013 oszacowano na 7,48/10 000 osób, z maksimum widocznym wśród mężczyzn w wieku 60-64 lat (18,7/10 000 osób) i wśród kobiet w wieku 65-69 lat (11,57/10 000 osób).

Poniżej przedstawiono dane literaturowe dotyczące polskich pacjentów z ZZSK.

Tabela 8. Dane literaturowe dotyczące zachorowalności na ZZSK w Polsce.

| Rok  | <i>Tłustochowicz 2020</i> | <i>Śliwczyński 2015</i> |
|------|---------------------------|-------------------------|
| 2008 | ogółem – 8,09/10 000*     | ogółem – 7,80/10 000    |
| 2009 | ogółem – 9,01/10 000*     | ogółem – 8,60/10 000    |
| 2010 | ogółem – 8,39/10 000*     | ogółem – 7,93/10 000    |
| 2011 | ogółem – 8,19/10 000*     | ogółem – 7,68/10 000    |
| 2012 | ogółem – 8,29/10 000*     | ogółem – 7,71/10 000    |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Rok       | Tłustochowicz 2020   | Śliwczyński 2015     |
|-----------|--|----------------------|
| 2013      | ogółem – 8,16/10 000*  | ogółem – 7,48/10 000 |
| 2014      | ogółem – 8,08/10 000   |                      |
| 2015      | ogółem – 8,30/10 000   |                      |
| 2016      | ogółem – 8,36/10 000   |                      |
| 2017      | ogółem – 8,11/10 000   |                      |
|           | ogółem – 8,30/10 000   |                      |
| 2008-2017 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety – 7,11/10 000</li> <li>• mężczyźni – 9,56/10 000</li> </ul> |                      |

\* w oparciu o dane przedstawione w publikacji *Śliwczyński 2015*, przeliczone ponownie.

W analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla produktów leczniczych Rinvoq (*AWA Rinvoq 2021*) oraz Taltz (*AWA Taltz 2021*) przedstawiono oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zachorowalności i zapadalności na ZZSK w Polsce. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w Polsce obecnie jest od 38 000 do 190 000 chorych na ZZSK, natomiast liczba nowych zachorowań wynosi 1178-2774 pacjentów rocznie. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zachorowalności i zapadalności na ZZSK w Polsce (*AWA Rinvoq 2021, AWA Taltz 2021*).

| Ekspert kliniczny   | Obecna liczba chorych na ZZSK w Polsce   | Liczba nowych zachorowań na ZZSK w Polsce  |
|---|--|--|
| prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii *  | około 38 000   | około 11/10 000  |
| prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii **  | stan na 2017 r. – 8,11/10 000 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 tys. (wg Obarska I. oraz Stajszyk M.)</li> <li>• 30,5 tys. (wg Pentek M 2014)</li> </ul> Biorąc pod uwagę częstość ZZSK (0,2-0,5% w USA i Europie): populacja 76-190 tys. | Brak danych dla Polski. W USA zapadalność 3,1-7,3 na 100 tys. mieszkańców. Dane ekstrapolowane: 1178-2774 pacjentów rocznie. |
| dr n. med. Marcin Stajszyk Kierownik k. Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności | około 100-150 tys.   | –  |

\* oszacowanie własne eksperta na podstawie 1. *Śliwczyński 2015*; 2. *Tłustochowicz 2020*;

\*\* dodatkowe źródło szacunków eksperta: *Tłustochowicz 2020*.

### Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego

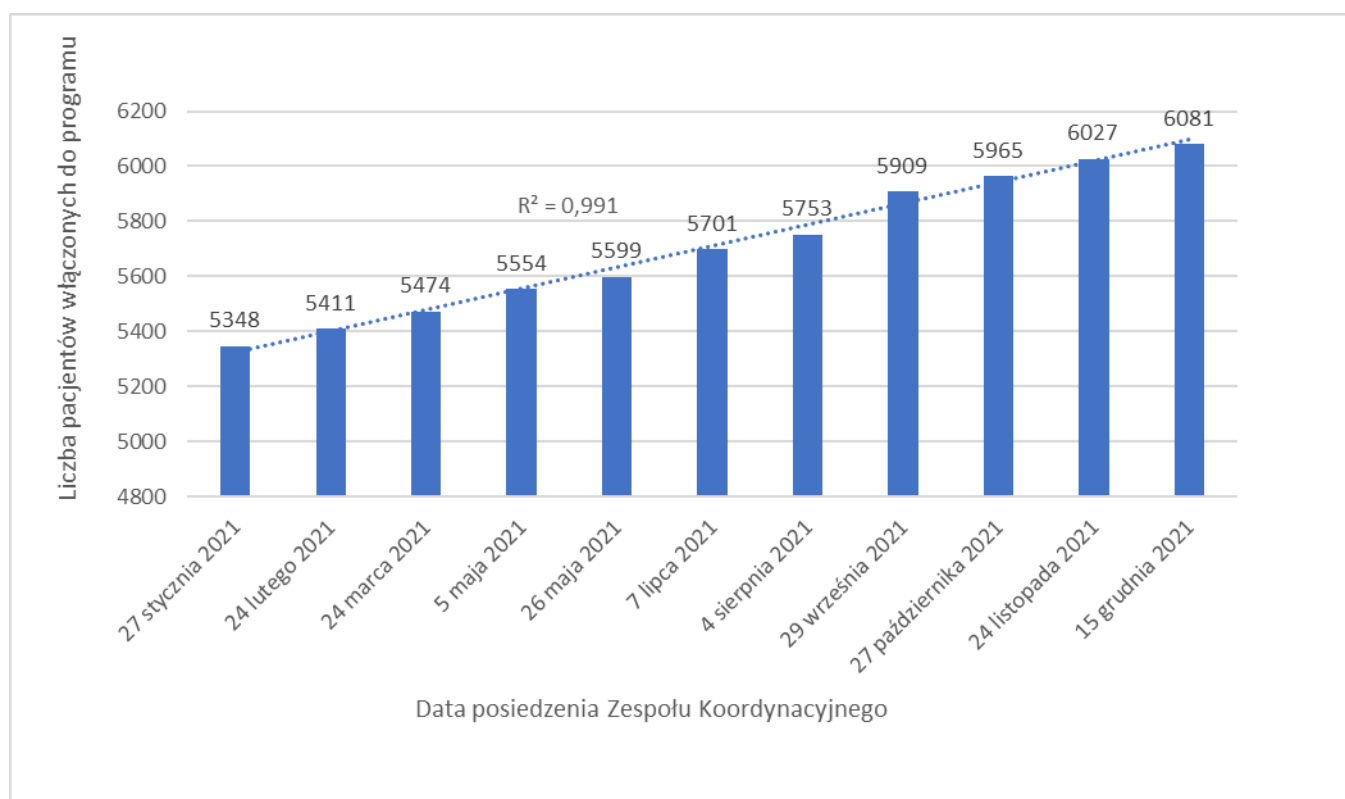
Zgodnie z danymi przedstawionymi w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych aktualnie (stan na dzień 15 grudnia 2021 r.) do programu

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” zakwalifikowanych jest 6081 pacjentów (ZK 148/2021). Na poniższym wykresie podsumowano dynamikę włączania chorych do wspomnianego programu w 2021 r. (opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych nr 138-148).

Wykres 1. Dynamika włączania chorych do programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” w 2021 r.



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 2.7 Leczenie ZZSK

Podstawowym celem leczenia chorych na ZZSK jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia (z ang. *health related quality of life*, HRQoL) poprzez kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizacja stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym (AOTMiT RPT 255/2019).

Leczenie chorych na ZZSK powinno być prowadzone w sposób kompleksowy i obejmować zarówno postępowanie farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne czy leczenie operacyjne (Zimmermann-Górska 2021).

Na **leczenie niefarmakologiczne** składają się edukacja oraz fizjoterapia. Chorego możliwie najwcześniej należy poinformować o istocie choroby, jej przebiegu oraz konieczności aktywnego zapobiegania niepełnosprawności. Należy uczulić pacjenta, że należy spać na twardym podłożu z niewielką poduszką pod głową; odpowiednio przystosować warunki do pracy i zrezygnować z palenia tytoniu. Należy także przeprowadzić działania edukacyjne wśród rodzin/bliskich pacjenta. Podstawą zapobiegania sztywnieniu tkanek kręgosłupa i stawów obwodowych jest kinezyterapia. Ćwiczenia pacjent powinien wykonywać początkowo pod okiem fizjoterapeuty, a następnie kontynuować je w domu. W profilaktyce i leczeniu wykorzystuje się również fizykoterapię i balneoterapię (Zimmermann-Górska 2021).

W **leczeniu farmakologicznym** stosuje się szereg grup leków, opisanych w tabeli poniżej.

Tabela 10. Leki stosowane w terapii ZZSK (Zimmermann-Górska 2021).

| Grupa leków  | Charakterystyka   |
|--|---|
| niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki pierwszego wyboru u chorych z bólem i sztywnością;</li> <li>• w przypadku długo utrzymującej się dużej aktywności choroby należy kontynuować ich stosowanie (w sposób ciągły), zwracając uwagę na działania niepożądane;</li> <li>• w chorobie stabilne preferowane jest stosowanie NLPZ w razie potrzeby (ból);</li> </ul>   |
| leki przeciwbólowe   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowane w przypadku przeciwwskazań, nieskuteczności lub złej tolerancji NLPZ;</li> </ul> </li> </ul>   |
| glikokortykosteroidy (GKS)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowane w postaci wstrzyknięcia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– do stawów (w przypadku objawów aktywnego zapalenia ≤ 2 stawów obwodowych, w szczególnych sytuacjach do stawów krzyżowo-biodrowych pod kontrolą badań obrazowych);</li> <li>– do tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym (należy unikać wstrzyknięć w okolice ścięgna Achillesa, przyczepu ścięgniętego mięśnia czworogłowego uda i więzadła rzepki)</li> <li>– w leczeniu zmian ocznych;</li> </ul> </li> </ul> |
| konwencjonalne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfasalazyna (SSZ):</li> </ul>  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Grupa leków  | Charakterystyka  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- jej stosowanie może być rozważone u chorych z zapaleniem stawów obwodowych; leczenie należy przerwać, jeśli nie została odnotowana poprawa w ciągu 3 miesięcy;</li> <li>- może zapobiegać nawrotom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej w przebiegu ZZSK;</li> <li>- nie należy stosować u chorych na postać osiową;</li> <li>• metotreksat (MTX):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie należy stosować u chorych na postać osiową;</li> </ul> </li> </ul> |
| biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF (TNFi; infliksymab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab) lub inhibitory IL-17 (IL-17i; sekukinumab, iksekizumab):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskazane u chorych z aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego</li> </ul> </li> </ul>   |
| celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (tsDMARDs) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory kinaz JAK (JAKi; tofacytytib)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskazane u chorych z aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego (a) lub w przypadku niemożności zastosowania inhibitorów TNF i inhibitorów IL-17 lub ich nieskuteczności (b)*</li> </ul> </li> </ul>   |

bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *biological disease-modifying antirheumatic drugs*); csDMARDs – konwencjonalne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (z ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*); IL – interleukina; JAK – kinazy janusowe (z ang. *Janus-activated kinases*); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; NSAIDs); TNF – transformujący czynnik wzrostu (z ang. *transforming growth factor*); tsDMARDs – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*);

\* zależnie od pozycji w zaleceniach klinicznych, tu za *Gratacós 2018* (a) i *Wendling 2022* (b).

W ramach **leczenia operacyjnego** przeprowadza się endoprotezoplastykę stawu biodrowego u chorych z silnym bólem lub dużą niesprawnością, z równoczesnymi zmianami radiologicznymi świadczącymi o destrukcji stawu, niezależnie od wieku. Nie zaleca się leczenia operacyjnego dorosłym chorym ze znaczną kifozą planowej osteotomii kręgosłupa, ale leczenie takie można rozważyć w szczególnych sytuacjach (*Zimmermann-Górska 2021*).

Xeljanz (tofacytytib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### 2.7.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej przeszukiwano dokumenty i witryny internetowe wiodących towarzystw naukowych. Odnaleziono dokumenty opublikowane przez:

- *Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) – 2021 (Stajszczyk 2021);*
- *French Society of Rheumatology (SFR) – 2022 (Wendling 2022);*
- *American College of Rheumatology (ACR), Spondylitis Association of America (SAA) i Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) – 2019 (Ward 2019);*
- *Spanish Society of Rheumatology (SSR) – 2018 (Gratacós 2018);*
- *British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) – 2017 (Hamilton 2017);*
- *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) i European League Against Rheumatism (EULAR) – 2016 (van der Heijde 2017).*

Data ostatniego wyszukiwania: 06.07.2022 r.

W przeglądzie uwzględniono wytyczne międzynarodowe – światowe i europejskie oraz z krajów Europy lub Ameryki Północnej opublikowane w języku angielskim. W treści opisu wytycznych zawarto dane dotyczące siły rekomendacji i kategorii dowodów naukowych [podane w nawiasie kwadratowym], których szczegółowy opis został umieszczony w załączniku. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji, które wydano w latach 2017-2022 r.

#### 2.7.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

#### 2.7.1.2 Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR)

W 2021 r. opublikowano stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (Stajszczyk 2021), odwołujące się częściowo do wytycznych *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)* z 2016 roku. W dokumencie zaprezentowano aktualizację wcześniejszego stanowiska PTR dotyczącego stosowania sekukinumabu w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią, jednak w dokumencie tym całościowo omówiono wytyczne leczenia chorych na ZZSK.

Głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez kontrolę objawów klinicznych, takich jak przewlekły ból, hamowanie zapalenia, zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

zachowanie/przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody niefarmakologiczne oraz farmakologiczne (*Stajszczyk 2021*).

Eksperti PTR wskazują, że lekami pierwszego rzutu w leczeniu spondyloartropatii osiowej (ZZSK) są NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. W przypadku pacjentów z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazynę lub metotreksat oraz w uzasadnionych przypadkach leczenie miejscowe glikokortykosteroidami (*Stajszczyk 2021*).

Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej dwóch leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby jak ASDAS co najmniej 2,1 lub BASDAI co najmniej 4 (*Stajszczyk 2021*).

Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFi; tj. adalimumab [ADA], etanercept [ETA], certolizumab pegol [CER] i golimumab [GOL]; przy kwalifikacji do terapii infliksymabem [IFX] wymagana jest obecność uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym) lub leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (IL-17i; rekomendacje z 2016 roku wskazują na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia sekukinumabem [SEK]) (*Stajszczyk 2021*).

Leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Aktualną praktyką jest rozpoczynanie leczenia od TNFi, wynika to z długiej obecności leków z grupy TNFi w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku z grupy IL-17i w pierwszej linii leczenia biologicznego (stopień rekomendacji dla TNFi i IL-17i w pierwszej linii to A, a poziom dowodów to 1a dla TNFi oraz 1b dla IL-17i). W przypadku niepowodzenia terapii TNFi w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie drugiego TNFi lub IL-17i (*Stajszczyk 2021*). Należy jednak zauważyć, że wytyczne te opublikowano przed rejestracją JAKi do leczenia ZZSK.

### 2.7.1.3 Wytyczne międzynarodowe

#### 2.7.1.3.1 Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) i European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)

Eksperti *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* i *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)* opracowali w 2016 r. aktualizację dokumentu z 2010 r. dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej (axSpA), w tym również ZZSK (*van der Heijd 2017*).

NLPZ stanowią I linię leczenia u chorych na ZZSK, NLPZ powinny być stosowane w maksymalnej możliwej dawce. Chorzy którzy prawidłowo reagują na leczenie powinni stosować NLPZ przewlekle [stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 1a, stopień zgody 9,4] (*van der Heijd 2017*).

Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane [stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5, stopień zgody 8,8] (*van der Heijd 2017*).

Glikokortykosteroidy można rozważyć jako miejscowe wstrzyknięcia do miejsc objętych procesem zapalnym. Nie zaleca się długookresowego zastosowania terapii tego typu [stopień rekomendacji: B, D; poziom dowodów: 2, 5, stopień zgody 9,4] (*van der Heijd 2017*).

Nie zaleca się stosowania csDMARD (włączając w to SSZ i MTX) u chorych na czysto osiową SpA. SSZ może być zastosowana u chorych z postacią obwodową [stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: 1, stopień zgody 9,2] (*van der Heijd 2017*).

Przy braku efektów konwencjonalnego leczenia (u wszystkich chorych: przynajmniej dwoma NLPZ łącznie przez okres 4 tygodni; u chorych z dominującą postacią obwodową: pojedyncza iniekcja GKS jeśli była konieczna lub leczenie SSZ) i wysokiej aktywności choroby (ASDAS  $\geq$  2,1 lub BASDAI  $\geq$  4) należy rozpocząć leczenie biologiczne (za pomocą TNFi lub IL17i); zazwyczaj zalecany jest inhibitor TNF-alfa [stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: 1a dla TNFi, 1b dla IL17i, stopień zgody 9,6]. W przypadku niepowodzenia rekomendowane jest przejście na terapię innym inhibitorem TNF lub inhibitorem iL17. W przypadku długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki otrzymywanej terapii [stopień rekomendacji: B, A, poziom dowodów: 2, 1b, stopień zgody 9,6] (*van der Heijd 2017*).



## 2.7.1.4 Wytyczne zagraniczne

### 2.7.1.4.1 French Society of Rheumatology (SFR)

Członkowie *French Society of Rheumatology* wydali w 2022 r. wytyczne dotyczące terapii chorych na spondyloartropatię, w tym spondyloartropatię osiową (axSpA), uwzględniając w nich również pacjentów chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (*Wendling 2022*).

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od NLPZ, w maksymalnej tolerowanej dawce. Leczenie to, jeśli jest efektywne, powinno być kontynuowane w dawce i przez okres zapewniający kontrolę objawów choroby, jednocześnie pamiętając o związanym z nim ryzyku. U większości pacjentów nie jest konieczne zastosowanie glikokortykosteroidów systemowych; można rozważyć GKS w postaci iniekcji dostawowych (*Wendling 2022*).

U pacjentów z dominującą postacią osiową SpA, którzy nie odpowiedzieli na leczenie nie zaleca się stosowania csDMARDs (MTX, SSZ lub LEF) [A]. U chorych na aktywną postać axSpA (BASDAI  $\geq 4$  lub ASDAS-CRP  $\geq 2,1$ ) pomimo zastosowania NLPZ należy rozpocząć leczenie celowane tj. TNFi, IL-17i i JAKi; ogółem zaleca się rozpoczynanie terapii od TNFi [A] (*Wendling 2022*).

### 2.7.1.4.2 Spanish Society of Rheumatology (SSR)

W 2018 r. opublikowano dokument opracowany przez członków *Spanish Society of Rheumatology* dotyczący leczenia biologicznego u pacjentów ze spondyloartropatią osiową (axSpA) (*Gratacós 2018*).

Rozpoczęcie leczenia biologicznego rekomendowane jest u pacjentów z axSpA, u których choroba jest aktywna mimo stosowania NLPZ. U pacjentów z axSpA bez zmian radiologicznych wskazaniem do stosowania leczenia biologicznego jest zwiększony poziom CRP i/lub stan zapalny w badaniu MR [stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 1a, 1b; stopień zgody  $\geq 4$ : 100%]. W dokumencie wśród leków biologicznych dostępnych w momencie ich opracowywania wymieniono: **TNFi** (IFX, ADA, GOL, ETA, CER), **IL-17i** (SEK). Jako DMARDs, które potencjalnie w przyszłości znajdą zastosowanie w leczeniu axSpA wskazano ustekinumab, apremilast i **tofacytynib** (*Gratacós 2018*).

Brak jest danych wskazujących na lepszą skuteczność lub przedłużenie życia po zastosowaniu skojarzenia DMARDs z leczeniem biologicznym [stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 2b; stopień zgody  $\geq 4$ : 98%] (*Gratacós 2018*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Po niepowodzeniu pierwszego TNFi należy rozpocząć terapię innym TNFi lub IL17i [stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgody  $\geq 4$ : 100%]. Zmniejszenie dawki TNFi zalecane jest u pacjentów, którzy osiągnęli i utrzymali remisję lub niską aktywność choroby [stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 2b, 4; stopień zgody  $\geq 4$ : 100%] (*Gratacós 2018*).

#### 2.7.1.4.3 American College of Rheumatology (ACR), Spondylitis Association of America (SAA) i Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)

W wytycznych ACR, SAA, i SPARTAN z 2016 r. zaleca się, aby w leczeniu ZZSK u dorosłych z aktywną postacią stosować NLPZ, przy czym żaden NLPZ nie jest rekomendowany jako lek pierwszego wyboru [poziom dowodów: niski do umiarkowanego] (*Ward 2019*).

Zastosowanie **TNFi** przed terapią SEK lub iksekizumabem [IXE] zalecane jest w przypadku nieskuteczności NLPZ [poziom dowodów: bardzo niski]. Zastosowanie terapii IXE lub SEK zalecane jest także u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania TNFi [poziom dowodów: bardzo niski] (*Ward 2019*).

Warunkowo zalecane jest zastosowanie csDMARD tj.: SSZ, MTX lub **tofacetynib** [TOF], u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych, u których terapia NLPZ jest nieskuteczna oraz gdy TNFi nie jest dostępne [poziom dowodów: niski do umiarkowanego] (*Ward 2019*).

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła oporność wtórna (tj. nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi) na leczenie TNFi rekomendowane jest leczenie innym lekiem z tej grupy przed zastosowanie leczenia lekiem biologicznym [poziom dowodów: bardzo niski]. Leki biologiczne (IXE lub SEK) rekomendowane są u pacjentów, u których nie uzyskano pożądanych efektów leczenia (oporność pierwotna) po zastosowaniu terapii TNFi [poziom dowodów: bardzo niski] (*Ward 2019*).

#### 2.7.1.4.4 British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)

W 2017 r. opublikowano wytyczne *British Society for Rheumatology* (BSR) i *British Health Professionals in Rheumatology* (BHPR) dotyczące terapii w axSpA, w tym ZZSK, lekami biologicznymi (*Hamilton 2017*).

W przypadku nieskuteczności (wartość BASDAI i ból kręgosłupa w skali VAS  $\geq 4$ ) terapii standardowej (dwoma NLPZ przez co najmniej 2 tygodnie każdy) należy rozważyć stosowanie leków biologicznych tj. **TNFi** [poziom dowodów 1+; siła rekomendacji B; poziom zgodności autorów 8,5]. Przy wyborze leku z grupy TNFi należy wziąć pod uwagę manifestacje pozastawowe, choroby współistniejące, preferencje

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

pacjenta (preferowaną drogę i częstotliwość podań) oraz warunki rejestracyjne poszczególnych produktów leczniczych [poziom dowodów LOE 4; siła rekomendacji D; wynik konsensusu 8,9] (*Hamilton 2017*).

Po 3-6 miesiącach terapii w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny. Jak wskazano, terapia TNFi jest skuteczna w zmniejszaniu aktywności choroby i bólu kręgosłupa w axSpA [poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji A; poziom zgodności autorów 9,6]. Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie innych leków biologicznych w axSpA [poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji B; poziom zgodności autorów 9,3]. W przypadku nieskuteczności TNFi lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych można rozważyć inny lek z grupy TNFi [poziom dowodów: 2+; siła rekomendacji C; poziom zgodności autorów 9,7] (*Hamilton 2017*).

### 2.7.1.5 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć dokumentów zawierający wytyczne dotyczących postępowania u chorych na ZZSK (przy czym w większości publikacji zalecenia dotyczyły szerszej grupy chorych ze spondyloartropatią osiową [axSpA]).

We wszystkich dokumentach zalecano, aby w przypadku nieskuteczności leczenia standardowego (określanego również jako klasyczne lub konwencjonalne), rozumianego jako stosowanie NLPZ, zastosować leczenie celowane.

Najczęściej wskazuje się na leki biologiczne z grup TNFi (SFR 2022, PTR 2021, ACR/SAA/SPARTAN 2019, SSR 2018, BSR/BHPR 2017, ASAS/EULAR 2016) lub IL-17i (SFR 2022, PTR 2021, ACR/SAA/SPARTAN 2019, SSR 2018, ASAS/EULAR 2016). W stanowisku PTR 2021, powołując się na wytyczne ASAS/EULAR 2016 wskazano, iż aktualną praktykę stanowi rozpoczynanie leczenia lekami biologicznymi od TNFi, co wynika z długiej obecności leków z tej grupy w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych tych wskazano również, że nie ogranicza to możliwości zastosowania leku z grupy IL-17i w pierwszej linii leczenia biologicznego.

Leki z grupy JAKi, do których należy tofacytynib, wymienione w najnowszym z odnalezionych dokumentów – SFR 2022, gdzie tofacytynib jest wskazywany jako opcja terapeutyczna równorzędna do TNFi i IL-17i oraz w rekomendacjach ACR/SAA/SPARTAN 2019, zgodnie z którymi zastosowanie tofacytynibu powinno być rozważone warunkowo u chorych na ZZSK z zapaleniem stawów obwodowych, u których terapia NLPZ jest nieskuteczna oraz gdy TNFi nie jest dostępne (w wytycznych ACR/SAA/SPARTAN 2019 powołano się na wyniki badania II fazy). Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że pozostałe wytyczne zostały opracowane przed datą publikacji wyników badania III fazy i rejestracji tofacytynibu we

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

wnioskowanym wskazaniu. Spośród nich, już w wytycznych SSR 2018 zwracano uwagę na fakt, iż w oparciu o wstępne doniesienia wydaje się, że w przyszłości lek ten odegra znaczącą rolę w terapii ZZSK.

Kluczowe rekomendacje dotyczące leczenia ZZSK u chorych po niepowodzeniu terapii standardowej zebrano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Tabela 11. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ZZSK u chorych po niepowodzeniu terapii.

| Organizacja, rok (kraj)            | Kluczowe rekomendacje – leczenie ZZSK u chorych po niepowodzeniu terapii   |
|------------------------------------|--|
| <b>Rekomendacje polskie</b>        |  |
| PTR 2021                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego;</li> <li><u>niepowodzenie terapii klasycznej</u> jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy <b>TNFi</b> (ADA, ETA, CER i GOL; przy kwalifikacji do terapii IFX wymagana jest obecność uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym) lub <b>IL-17i</b> (rekomendacje z 2016 roku wskazują na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia SEK);</li> <li>aktualną praktyką jest rozpoczynanie leczenia od TNFi, wynika to z długiej obecności leków z grupy TNFi w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku z grupy IL-17i w pierwszej linii leczenia biologicznego (stopień rekomendacji dla TNFi i IL-17i w pierwszej linii to A, a poziom dowodów to 1a dla TNFi oraz 1b dla IL-17i);</li> </ul> |
| <b>Rekomendacje międzynarodowe</b> |  |
| ASAS/EULAR 2016                    | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów ze spondyloartropatią osiową (axSpA):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przy braku efektów konwencjonalnego leczenia i wysokiej aktywności choroby należy rozpocząć leczenie biologiczne (za pomocą <b>TNFi</b> lub <b>L17i</b>); zazwyczaj zalecany jest inhibitor TNF-alfa [stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: 1a, 1b, stopień zgody 9,6];</li> <li>w przypadku niepowodzenia leczenia TNFi rekomendowane jest przejście na terapię innym inhibitorem TNF lub inhibitorem iL17, a w przypadku długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki otrzymywanej terapii [stopień rekomendacji: B, A, poziom dowodów: 2, 1b, stopień zgody 9,6];</li> </ul>   |
| <b>Rekomendacje zagraniczne</b>    |  |
| SFR 2022 (Francja)                 | <p><b><u>Wytyczne dotyczące terapii chorych na spondyloartropatię, w tym spondyloartropatię osiową (axSpA), w tym również ZZSK:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych na aktywną postać axSpA pomimo zastosowania NLPZ należy rozpocząć leczenie celowane tj. <b>TNFi</b>, <b>IL-17i</b> i <b>JAKi</b>; ogółem zaleca się rozpoczynanie terapii od TNFi;</li> <li>u pacjentów z dominującą postacią osiową SpA, którzy nie odpowiedzieli na leczenie nie zaleca się stosowania csDMARDs (MTX, SSZ lub LEF)</li> </ul>   |
| SSR 2018 (Hiszpania)               | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia biologicznego pacjentów ze spondyloartropatią osiową (axSpA):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoczęcie leczenia biologicznego rekomendowane jest u pacjentów z axSpA, u których choroba jest aktywna mimo stosowania NLPZ. U pacjentów z axSpA bez zmian radiologicznych wskazaniem do stosowania leczenia biologicznego jest zwiększony poziom CRP i/lub stan zapalny w badaniu MR [stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 1a, 1b; stopień zgody ≥4: 100%];</li> <li>w dokumencie wśród leków biologicznych dostępnych w momencie ich opracowywania wymieniono: <b>TNFi</b> (IFX, ADA, GOL, ETA, CER), <b>IL-17i</b> (SEK). Jak DMARDs, które potencjalnie w przyszłości znajdą zastosowanie w leczeniu axSpA wskazano ustekinumab, apremilast i <b>tofacytynib</b>;</li> </ul>  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Organizacja, rok (kraj)         | Kluczowe rekomendacje – leczenie ZZSK u chorych po niepowodzeniu terapii   |
|---------------------------------|--|
| ACR/SAA/SPARTAN 2019 (USA)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych na ZZSK z zapaleniem stawów obwodowych, u których terapia NLPZ jest nieskuteczna oraz gdy TNFi nie jest dostępne warunkowo zaleca się csDMARD tj.: SSZ, MTX lub tofacytynib [TOF] [poziom dowodów: niski do umiarkowanego];</li> <li>• zastosowanie TNFi przed terapią SEK lub iksekizumabem [IXE] zalecane jest w przypadku nieskuteczności NLPZ [poziom dowodów: bardzo niski]. Zastosowanie terapii IXE lub SEK zalecane jest także u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania TNFi [poziom dowodów: bardzo niski];</li> <li>• w pacjentów z opornością wtórną (tj. nawrotem choroby po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi) na leczenie TNFi rekomendowane jest leczenie innym lekiem z tej grupy przed zastosowanie leczenia lekiem biologicznym [poziom dowodów: bardzo niski]. Leki biologiczne (IXE lub SEK) rekomendowane są u pacjentów, u których nie uzyskano pożądanego efektów leczenia (oporność pierwotna) po zastosowaniu terapii TNFi [poziom dowodów: bardzo niski];</li> </ul> |
| BSR/BHPR 2017 (Wielka Brytania) | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia biologicznego pacjentów ze spondyloartropatią osiową (axSpA), w tym ZZSK:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku nieskuteczności terapii standardowej należy rozważyć stosowanie leków biologicznych tj. TNFi [poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji A; poziom zgodności autorów 9,6]; obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie innych leków biologicznych w axSpA [poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji B; poziom zgodności autorów 9,3];</li> <li>• przypadku nieskuteczności TNFi lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych można rozważyć inny lek z grupy TNFi [poziom dowodów: 2+; siła rekomendacji C; poziom zgodności autorów 9,7].</li> </ul>  |

ADA – adalimumab; axSpA – spondyloartropatia osiowa (z ang. *axial spondyloarthritis*); CER – certolizumab pegol; csDMARDs – konwencjonalne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (z ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*); GOL – golimumab; IFX – infliksymab; IXE – iksekizumab; JAKi – inhibitory kinaz janusowych (z ang. *Janus-activated kinases*); LEF – leflunomid; MTX – metotreksat; TNFi – inhibitory TNF- $\alpha$ ; TOF – tofacytynib; SEK – sekukinumab; SSZ – sulfasalazyna; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (z ang. *ankylosing spondylitis*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 2.7.2 Finansowanie leczenia ZZSK w Polsce

### Leczenie finansowane w ramach programu lekowego

Polscy chorzy na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa mogą być kwalifikowani do programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022; pełną treść programu zamieszczono w załączniku 10.11), w ramach którego mogą otrzymać leczenie inhibitorami TNF (adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem), inhibitorami IL-17 (infliksymabem, sekukinumabem i iksekizumabem) oraz inhibitorem JAK (upadacyty nibem).

Dla wszystkich wymienionych substancji czynnych obowiązują wspólne kryteria kwalifikacji – pacjenci muszą spełniać wszystkie poniższe warunki:

- rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- aktywna i ciężka postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- niezadowolająca odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych w tabeli poniżej kryteriów.

Tabela 12. Kryteria aktywnej i ciężkiej postaci ZZSK wg zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022).

| Kryteria aktywnej i ciężkiej postaci ZZSK  |
|--|
| 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  |
| 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 |

W wyjątkowych sytuacjach, gdy którymś pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

W przypadku kobiet kwalifikowanych do programu wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.

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/ASAS.

Poziom i sposób finansowania wskazanych powyżej substancji czynnych przedstawiono w załączniku 10.10.



## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Pacjenci z ZZSK charakteryzują się istotnie gorszą jakością życia związaną ze zdrowiem w porównaniu ze zdrowymi osobami (Yang 2016). W szwedzkim badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród 210 chorych, wykazano, że pacjenci z ZZSK mieli znamienne niższe wyniki kwestionariusza SF-36 w porównaniu do 1055 osób z dopasowanych pod względem wieku i płci grup kontrolnych z zdrowej populacji ogólnej. Pacjenci z ZZSK uzyskiwali niższe wyniki we wszystkich domenach SF-36 i w zakresie komponent tego kwestionariusza, odnotowano jednak, że silniejszemu pogorszeniu ulegały wyniki zakresu funkcjonowania fizycznego (PCS, z ang. *Physical Component Summary*) w porównaniu do funkcjonowania psychicznego (MCS, z ang. *Mental Component Summary*). W analizie wykazano ponadto, że wpływ na gorsze wyniki PCS miało życie w pojedynkę (OR = 2,38 [95% CI: 1,00; 5,67]), dłuższy czas trwania objawów (dla poszczególnych dekad OR = 1,66 [95% CI: 1,16; 2,37]), wyższe BASFI (z ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; OR = 1,98 [95% CI: 1,46; 2,70]) i wysoka aktywność choroby – ASDAS (z ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)  $\geq 2,1$  (OR = 3,32 [95% CI: 1,45; 7,62]) (Law 2018). Podobnie w badaniu prowadzonym wśród hiszpańskich chorych wykazano, że pacjenci z wysoką aktywnością choroby (ASDAS  $> 2,1$ ) osiągnęli istotnie wyższy średni wynik w ASQoL niż osoby z niską aktywnością choroby (ASDAS  $\leq 2,1$ ): średnio 3,21 (SD: 0,74) vs. 1,43 (SD: 0,43)  $p < 0,001$  (López-Medina 2018).

Ważnym aspektem obciążającym dla pacjentów z ZZSK są zaburzenia snu (Leverment 2017). Najpopularniejszymi rodzajami zaburzeń snu są bezsenność, związane ze snem zaburzenia oddychania (bezdech senny), zaburzenia rytmu dobowego. Wykazano, że zaburzenia snu (w tym związane z jego jakością, wydajnością snu i stosowaniem leków nasennych) są bardziej rozpowszechnione u pacjentów z ZZSK w porównaniu z populacją ogólną, i występują szczególnie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby (Tymms 2022). W przeglądzie systematycznym, który obejmował 15 badań z udziałem pacjentów z ZZSK pogorszenie snu odnotowano u 35% do 90% pacjentów i było ono częstsze w tej populacji w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Niska jakość snu była silnie związana ze zwiększoną aktywnością choroby, zmęczeniem, bólem i ogólną jakością życia u pacjentów z ZZSK. Zaobserwowano, że ból i sztywność kręgosłupa wpływają na sprawność funkcjonalną i jakość życia, a pacjenci kojarzyli te objawy ze złym snem (Leverment 2017). W badaniu kohortowym prowadzonym wśród pacjentów z Australii jedna trzecia pacjentów zgłaszała bezdech, a jeden na pięciu pacjentów odnotowywał bezsenność umiarkowaną do ciężkiej. Wykazano, że ze osoby słabą kontrolą choroby częściej doświadczają większych zaburzeń snu niż osoby z dobrą kontrolą ZZSK (Tymms 2022).

W badaniu kwestionariuszowym prowadzonym wśród polskich pacjentów prawie 30% respondentów zgłosiło, że sztywność poranna trwa dłużej niż dwie godziny. Spośród wszystkich pacjentów 68% zgłaszało pewne (najwyższy odnotowany w badaniu stan) problemy z poruszaniem się, a 47% z opieką nad sobą (Malinowski 2015). Ból odczuwany w godzinach nocnych, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są częstą przyczyną depresji (Zimmermann-Górska 2021). W metaanalizie danych podchodzących od 5947 pacjentów z ZZSK oszacowano, że ryzyko depresji wynosi  $RR = 1,51$  (95% CI: 1,28; 1,79) (Park 2020).

## 2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. ZZSK jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Całkowity koszt zachorowania na ZZSK w Wielkiej Brytanii szacuje się na 19016 £ na pacjenta rocznie i obejmuje on koszt wizyt u lekarza rodzinnego, koszty administracyjne i koszty szpitalne oraz zgłaszane przez pacjentów koszty stanowiące bieżące wydatki związane z ZZSK nierozliczane w NHS, koszty wcześniejszych emerytur, koszty absencji, prezenteizmu i nieopłaconej pomocy opiekunów. Należy jednak zauważyć, że większość kosztów (> 80%) wynikała z kosztów związanych z pracą (Cooksey 2015).

W badaniach wykazano, że diagnoza ZZSK powiązana jest z obniżeniem produktywności. W badaniu przeprowadzonym wśród 2 851 szwedzkich chorych 45% zgłosiło zmniejszoną produktywność w pracy ze średnią redukcją produktywności o 20% (95% CI: 18; 21), przy czym kobiety zgłaszały istotnie wyższą średnią redukcję niż mężczyźni (średnio o 23% vs 17%,  $p < 0,001$ ). Ze zmniejszoną produktywnością korelowały gorsza jakość życia, wyższa aktywność choroby, niższa sprawność fizyczna i zwiększone nasilenie lęku ( $r = 0,52-0,66$ ,  $p < 0,001$ ) (Haglund 2013). W polskim badaniu kwestionariuszowym wykazano, że średnia utrata produktywności wyniosła 49,29%. Pacjenci w ciągu tygodnia przed wypełnieniem ankiety zgłaszali się od 0 do 7 dni wolnych od pracy, z średnią wartością 0,87 (SD: 1,95) dni w tygodniu/45,26 (SD: 101,54) dni w roku. Zebrane dane umożliwiły ocenę rocznych kosztów pośrednich spowodowanych zarówno absencją, jak i prezenteizmem generowanym przez ZZSK. Wykorzystując wartość produktu krajowego brutto na mieszkańca obliczyliśmy koszty pośrednie absencji wynosiły średnio 868 € (SD: 1 947)/3619 zł (SD: 8 118), prezenteizmu 3 452 € (SD: 1 678)/14393 zł (SD: 6 996) i całkowite

koszty pośrednie 4 241 € (SD: 2 829)/17 686 zł (SD: 11 799). Uwzględniając wartość dodaną brutto na pracownika koszty te były następujące: 2 081 € (SD: 4 669)/ 8 679 zł (SD: 19 470), 8 277 € (SD: 4 024)/ 34 516 zł (SD: 16 778) i 10 172€ (SD: 6 786)/ 42 417 zł (SD: 28 298) (*Kawalec 2015*).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania ICD-10 M45 w 2020 roku wydano 7 755 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 106 242. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2022*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: M45 (*ZUS 2022*).

| Rok  | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich |
|------|--------------------------------|-------------------------------|
| 2020 | 106 242                        | 7 755                         |
| 2019 | 92 584                         | 7 234                         |
| 2018 | 110 384                        | 8 071                         |
| 2017 | 110 512                        | 7 980                         |
| 2016 | 110 367                        | 7 911                         |
| 2015 | 106 251                        | 7 389                         |

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 M45 otrzymało 126 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 132 osoby. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ZZSK zostały przedstawione w tabeli poniżej (*ZUS 2022*).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: M45 (*ZUS 2022*).

| rok  | pierwszorazowe |           |         |                  | ponowne |           |         |                  |
|------|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
|      | ogółem         | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem  | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| 2020 | 126            | 92        | 34      | –                | 132     | 88        | 44      | –                |
| 2019 | 91             | 60        | 31      | –                | 108     | 70        | 38      | –                |
| 2018 | 101            | 63        | 38      | –                | 131     | 80        | 51      | –                |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| rok  | pierwszorazowe |           |         |                  | ponowne |           |         |                  |
|------|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
|      | ogółem         | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem  | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| 2017 | 112            | 81        | 31      | –                | 133     | 84        | 49      | –                |
| 2016 | 126            | 91        | 35      | –                | 122     | 97        | 25      | –                |
| 2015 | 103            | 72        | 31      | –                | 105     | 75        | 30      | –                |

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 83 pierwszorazowe i 613 ponownych orzeczeń rentownych. Najczęściej wydawano orzeczenia o częściowej niezdolności do pracy, a nieco rzadziej o całkowitej niezdolności do pracy. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: M45 (ZUS 2022).

| rok  | pierwszorazowe |           |         |                  | ponowne |           |         |                  |
|--|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
|  | ogółem         | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem  | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| <b>Ogółem</b>                                  |                |           |         |                  |         |           |         |                  |
| 2020   | 83             | 60        | 23      | –                | 613     | 502       | 110     | 1                |
| 2019   | 87             | 59        | 27      | 1                | 534     | 464       | 70      | –                |
| 2018   | 77             | 63        | 14      | –                | 615     | 516       | 99      | –                |
| 2017   | 78             | 64        | 14      | –                | 637     | 528       | 108     | 1                |
| 2016   | 85             | 70        | 15      | –                | 690     | 581       | 109     | –                |
| 2015   | 101            | 84        | 17      | –                | 737     | 626       | 107     | 4                |
| <b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b> |                |           |         |                  |         |           |         |                  |
| 2020   | 2              | 2         | –       | –                | 28      | 26        | 2       | –                |
| 2019   | –              | –         | –       | –                | 28      | 23        | 5       | –                |
| 2018   | 1              | 1         | –       | –                | 25      | 21        | 4       | –                |
| 2017   | –              | –         | –       | –                | 25      | 22        | 2       | 1                |
| 2016   | –              | –         | –       | –                | 42      | 33        | 9       | –                |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| rok   | pierwszorazowe |           |         |                  | ponowne |           |         |                  |
|---|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
|   | ogółem         | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem  | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| 2015  | –              | –         | –       | –                | 39      | 32        | 6       | 1                |
| <b>całkowita niezdolność do pracy</b>         |                |           |         |                  |         |           |         |                  |
| 2020  | 6              | 5         | 1       | –                | 116     | 105       | 10      | 1                |
| 2019  | 9              | 6         | 2       | 1                | 98      | 85        | 13      | –                |
| 2018  | 10             | 8         | 2       | –                | 120     | 109       | 11      | –                |
| 2017  | 7              | 5         | 2       | –                | 161     | 145       | 16      | –                |
| 2016  | 10             | 10        | –       | –                | 158     | 134       | 24      | –                |
| 2015  | 15             | 14        | 1       | –                | 154     | 132       | 20      | 2                |
| <b>częściowa niezdolność do pracy</b>         |                |           |         |                  |         |           |         |                  |
| 2020  | 75             | 53        | 22      | –                | 469     | 371       | 98      | –                |
| 2019  | 78             | 53        | 25      | –                | 408     | 356       | 52      | –                |
| 2018  | 66             | 54        | 12      | –                | 470     | 386       | 84      | –                |
| 2017  | 71             | 59        | 12      | –                | 451     | 361       | 90      | –                |
| 2016  | 75             | 60        | 15      | –                | 490     | 414       | 76      | –                |
| 2015  | 86             | 70        | 16      | –                | 544     | 462       | 81      | 1                |
| <b>celowość przekwalifikowania zawodowego</b> |                |           |         |                  |         |           |         |                  |
| 2020  | –              | –         | –       | –                | –       | –         | –       | –                |
| 2019  | 1              | 1         | –       | –                | –       | –         | –       | –                |
| 2018  | –              | –         | –       | –                | –       | –         | –       | –                |
| 2017  | –              | –         | –       | –                | 2       | 2         | –       | –                |
| 2016  | –              | –         | –       | –                | –       | –         | –       | –                |
| 2015  | –              | –         | –       | –                | –       | –         | –       | –                |

Chorzy z rozpoznaniem ZZSK mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2020 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 M45 przyznano 17 osobom, w tym 6 kobietom i 11 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, gdzie rentę przyznano 15 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (*ZUS 2022*).

Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: M45 (*ZUS 2022*).

| rok  | razem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
|------|-------|-----------|---------|------------------|
| 2020 | 17    | 11        | 6       | –                |
| 2019 | 15    | 12        | 3       | –                |
| 2018 | 21    | 15        | 6       | –                |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| rok  | razem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
|------|-------|-----------|---------|------------------|
| 2017 | 13    | 9         | 4       | –                |
| 2016 | 10    | 8         | 2       | –                |
| 2015 | 16    | 12        | 4       | –                |

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia koszty leczenia lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (03.0001.336.02). W 2020 r. (w okresie od stycznia do grudnia) łączny koszt leczenia w ramach wspomnianego programu lekowego wyniósł 44 657 543,37 zł. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszty leczenia lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2022).

| rok                     | ogółem        | golimumab     | etanercept    | sekukinumab  | adalimumab    | certolizumab<br>pegol | infliksymab  |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|-----------------------|--------------|
| <b>Liczba pacjentów</b> |               |               |               |              |               |                       |              |
| 2020                    | 3 856         | 578           | 968           | 469          | 1 736         | 138                   | 161          |
| 2019                    | 3 564         | 528           | 996           | 269          | 1 688         | 112                   | 172          |
| 2018                    | 3 018         | 469           | 928           | 2            | 1 481         | 69                    | 164          |
| 2017                    | 2 672         | 398           | 903           | –            | 1 291         | 30                    | 148          |
| <b>Koszty</b>           |               |               |               |              |               |                       |              |
| 2020                    | 44 657 543,37 | 15 102 692,70 | 9 379 056,54  | 8 371 709,67 | 7 969 077,08  | 2 482 436,10          | 1 352 571,27 |
| 2019                    | 50 129 871,17 | 13 777 474,76 | 11 826 306,31 | 4 718 524,92 | 15 561 599,82 | 1 959 412,36          | 2 286 553,01 |
| 2018                    | 74 900 140,94 | 12 484 504,32 | 15 452 149,12 | 11 286,00    | 42 468 000,10 | 1 265 144,76          | 3 219 056,65 |
| 2017                    | 71 920 996,27 | 10 721 949,88 | 21 583 459,40 | –            | 35 984 690,49 | 384 111,08            | 3 246 785,42 |

## 2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną szkieletu osiowego, która atakuje również narządy pozastawowe. ZZSK charakteryzuje się bólem i sztywnością kręgosłupa i szyi i może powodować poważne upośledzenie ruchomości kręgosłupa, a co za tym idzie obniżoną jakość życia (zwiększenie nasilenia lęków, depresji i zaburzeń psychicznych oraz pogorszenie jakości snu). Objawy ZZSK obejmują również obwodowe zapalenie stawów, zapalenie palców

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

i zapalenie przyczepów ścięgniętych, a u wielu pacjentów diagnozuje się objawy pozastawowe/mięśniowo-szkieletowe, takie jak nieswoiste zapalenie jelit, łuszczycę i zapalenie błony naczyniowej oka. Dodatkowo, pacjenci z ZZSK mają wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i związanej z nimi śmiertelności, miażdżycy, osteoporozy i innych chorób współistniejących niż populacja ogólna. U chorych na ZZSK powszechnym zjawiskiem jest opóźniona diagnoza, co dodatkowo wpływa na większą aktywność choroby i gorszą sprawność fizyczną pacjentów.

W opublikowanym 31 stycznia 2022 r. stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) wskazano, że „pacjenci z zapalnymi chorobami stawów i chorobami autoimmunizacyjnymi czekają na kolejne pozytywne decyzje refundacyjne Ministra Zdrowia, które pozwalają na uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby i poprawę jakości życia” (PTR 2022). Dodatkowo wskazano, że „ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny, współwystępowanie innych chorób oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie istnieje potrzeba dostosowanej, skrojonej na miarę pacjenta terapii. Dostępność do innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania pozwala na osiągnięcie remisji klinicznej u co raz większej liczby pacjentów i utrzymanie tego stanu przez co raz dłuższy czas w ciągu całego ich życia” (PTR 2022a). Wśród leków, dla których eksperci PTR wyrazili nadzieję na szybkie objęcie refundacją znalazł się Inhibitor kinaz Janusowych – tofacytynib (PTR 2022b).

Ekspert PTR w swoim stanowisku wskazuje ponadto, że „dostępność do leków o różnych drogach podawania pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami pacjenta” (PTR 2022). Jak wykazano w licznych badaniach, pacjenci preferują leczenie doustne zamiast podania w zastrzyku, jednak większość dostępnych obecnie opcji leczenia ZZSK ogranicza się do leczenia podskórnego i dożylnego. Dodatkowo, produkt leczniczy Xeljanz w postaci tabletek powlekanych można rozkruszać i podać z wodą, jeśli u pacjenta występują trudności z połykaniem.

Ponadto eksperci Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego wśród najpilniejszych zmian w zakresie programu lekowego B.36 postulują zmianę kryterium niezadowolającej odpowiedzi na leczenie obejmujące „skrócenie czasu nieskutecznego leczenia dwoma lekami z grupy NLPZ u pacjentów z ZZSK, osiową postacią ŁZS i SpA oraz u pacjentów obwodową postacią ŁZS i SpA z zapaleniem przyczepów ścięgniętych do 4 tygodni łącznie” (PTR 2022).

Odpowiedzią na te apele środowiska klinicystów polskich oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów jest objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz, substancji z grupy JAKi. Lek ten ma postać wygodnych dla pacjenta tabletek. Xeljanz podawany w dawce 5 mg dwa razy na dobę zapewnia wygodne dawkowanie doustne, gdyż lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek ten wykazuje szybką i trwałą

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

poprawę w zakresie objawów ZZSK, w tym aktywności choroby, stanu zapalnego, bólu, mobilności i funkcji. W rejestracyjnym badaniu klinicznym wskaźnik odpowiedzi ASAS20 był statystycznie istotnie wyższy dla produktu Xeljanz 5 mg BID w porównaniu z placebo w 16. tygodniu, 56,4% vs. 29,4%,  $p < 0,0001$ , a jego poprawę uzyskiwano już po dwóch tygodniach terapii; podobnie dla ASAS40 odnotowano statystycznie istotne różnice między grupami w 16. tygodniu, 40,6% vs. 12,5%,  $p < 0,0001$ , a poprawę już po 4 tygodniach. W obu przypadkach korzystne wyniki utrzymywały się przez 48-tygodniowy okres obserwacji. Dla produktu leczniczego Xeljanz wykazano również statystycznie istotną poprawę w zakresie jakości zdrowia, w tym zmniejszenie zmęczenia i poprawę funkcjonowania fizycznego. W badaniu klinicznym w 16. tygodniu wykazano statystycznie istotną poprawę średniego całkowitego wyniku FACIT-F w porównaniu do wartości wyjściowej dla produktu Xeljanz 5 mg BID w porównaniu z placebo,  $p < 0,001$ . Jednocześnie, z uwagi na wcześniejsze rejestracje w innych wskazaniach z dziedziny reumatologii istnieje wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z tym lekiem, a profil bezpieczeństwa tofacytynibu jest dobrze poznany. W rejestracyjnym badaniu klinicznym prowadzonym w populacji chorych na ZZSK nie odnotowano nowych, nieznanych wcześniej sygnałów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz. Do najczęstszych poszczególnych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i biegunka (1,9-4,5%). Z uwagi na swój niebiologiczny charakter produkt leczniczy Xeljanz charakteryzuje się brakiem immunogenności (*Fragoulis 2019*).



### 3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Xeljanz został zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca (*ChPL Xeljanz 2022*).

Zgodnie z proponowanym programem lekowym leczenie tofacytynibem prowadzone będzie na warunkach zbliżonych do określonych w już obowiązującym programie lekowym „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022; pełną treść programu zamieszczono w załączniku 10.11). Zgodnie z jego zapisami leczeniu podlegać będą chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- aktywna postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie (aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych w rozdziale 2.7.2, Tabela 12),
- niezadowolająca odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosowane były w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Wnioskowane kryteria refundacyjne zawierają się we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Xeljanz i stanowią jego uszczegółowienie w zakresie wcześniej stosowanego leczenia.

Przeciwwskazania do udziału w obowiązującym programie lekowym wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS. Zgodnie z zapisami ChPL tofacytynib nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, z czynną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami (tj. posocznica lub zakażenia oportunistyczne), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh) oraz u pacjentek w ciąży i okresie laktacji (*ChPL Xeljanz 2022*).

Ponieważ w programie lekowym określono bardzo szczegółowe kryteria włączenia, aby nadmiernie nie ograniczać dostępnych dowodów klinicznych, zwłaszcza mając na uwadze dużą liczbę komparatorów

i konieczność wykonania porównania pośredniego, do analizy klinicznej włączano badania obejmujące populację pacjentów z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG (ZZSK), z aktywną postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne i następnie dokonywano oceny zgodności analizowanej populacji z kryteriami włączenia do programu lekowego odnośnie aktywności i nasilenia choroby oraz liczby wcześniej zastosowanych NLPZ.

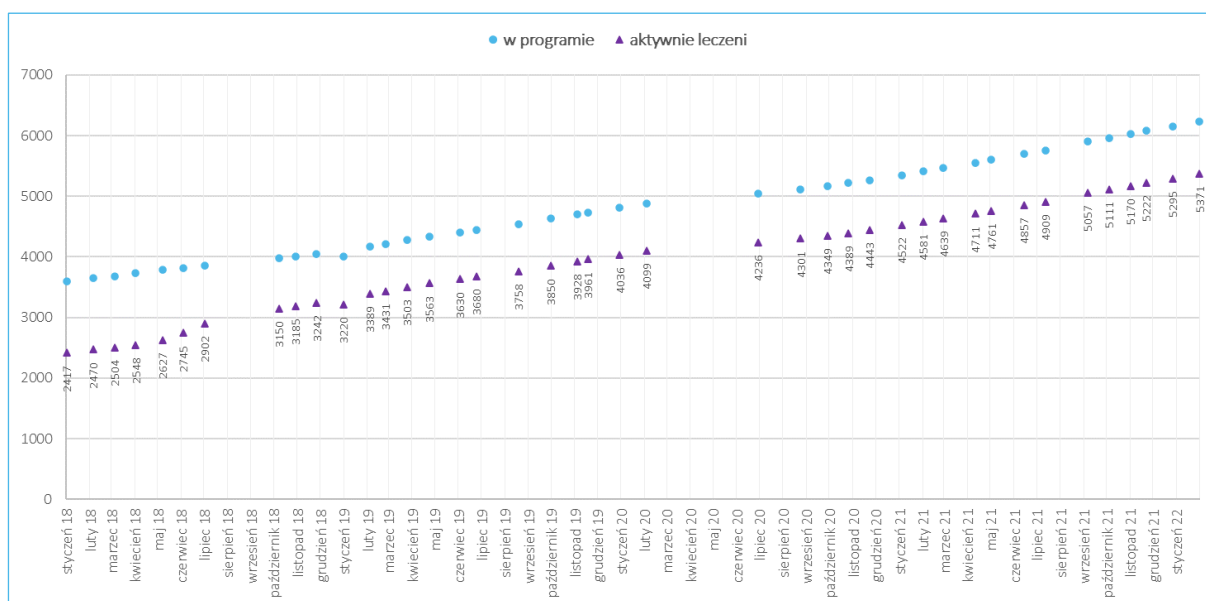
## 4 Liczebność populacji docelowej

Wydaje się, iż w oszacowaniu liczebności populacji docelowej może wykorzystać dane Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (ZKSLB), powoływanego 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 ZZSK w tym programie. W protokołach zawarta jest informacja o pacjentach:

- którzy znajdują się w programie,
- u których stwierdzono remisję choroby,
- którzy mają status „zawieszonych” (czasowa przerwa w leczeniu),
- 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. Dane z protokołów ZKSLB wydają się odpowiednie do oszacowania populacji dla tofacytynibu, ponieważ mają charakter przekrojowy, obejmując pacjentów nowo rozpoczynających leczenie, ale też będących w trakcie i kończących leczenie.

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



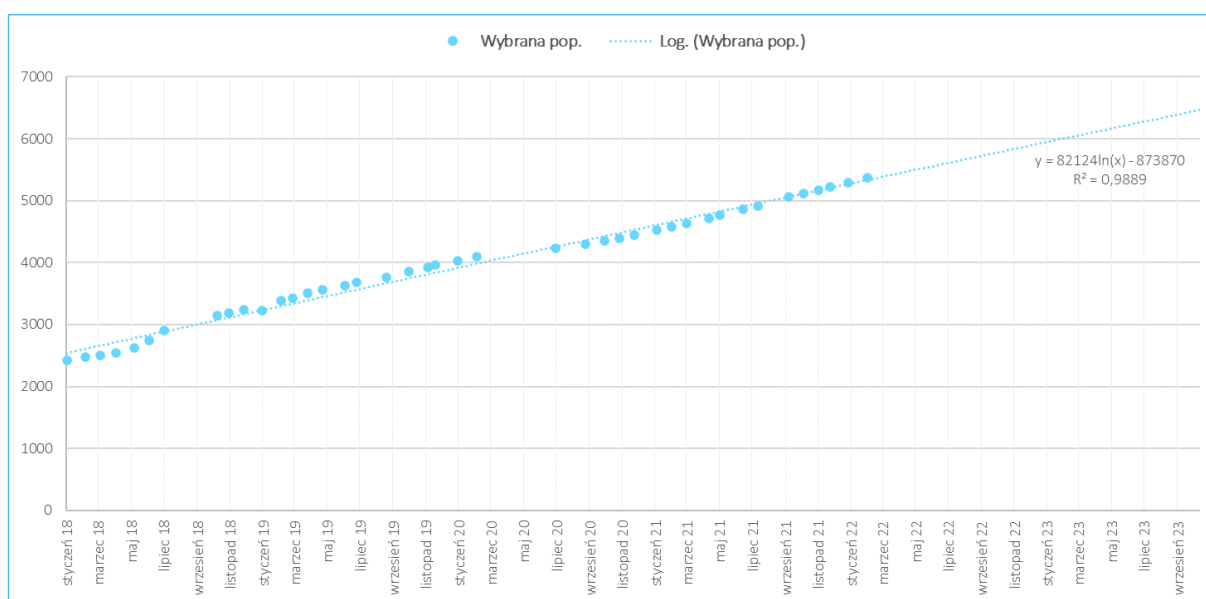
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Powyższy wykres obrazuje ciągły przyrost liczby pacjentów objętych programem B.36., w tym aktywnie leczonych z wykorzystaniem terapii dostępnych w poszczególnych punktach czasowych. Szczególnie 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 tofacytynybu, 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 ( $R^2 = 0,9889$ ) oraz funkcja liniowa ( $R^2 = 0,9884$ ). W wariancie podstawowym wykorzystano ekstrapolację wykładniczą, a funkcję liniową uwzględniono w analizie wrażliwości.

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 wartości miesięczne w kolejnych latach.

Tabela 18. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36.

|         | 2018  | 2019  | 2020  | 2021  | 2022         | 2023         | 2024         | 2025         | 2026         | 2027         |
|---------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| styczeń | 2 417 | 3 220 | 4 036 | 4 522 | 5 295        | <u>5 962</u> | <u>6 626</u> | <u>7 287</u> | <u>7 940</u> | <u>8 589</u> |
| luty    | 2 470 | 3 389 | 4 099 | 4 581 | 5 371*       | <u>6 013</u> | <u>6 677</u> | <u>7 337</u> | <u>7 990</u> | <u>8 638</u> |
| marzec  | 2 504 | 3 431 | -     | 4 639 | <u>5 401</u> | <u>6 070</u> | <u>6 735</u> | <u>7 393</u> | <u>8 046</u> | <u>8 693</u> |

Xeljanz (tofacytynin)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

|             | 2018          | 2019          | 2020          | 2021          | 2022          | 2023          | 2024          | 2025         | 2026         | 2027         |
|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| kwiecień    | 2 548         | 3 503         | -             | 4 711         | 5 457         | 6 125         | 6 789         | 7 447        | 8 099        | 8 746        |
| maj         | 2 627         | 3 563         | -             | 4 761         | 5 514         | 6 181         | 6 845         | 7 502        | 8 154        | 8 801        |
| czerwiec    | 2 745         | 3 630         | -             | -             | 5 569         | 6 236         | 6 900         | 7 556        | 8 207        | 8 854        |
| lipiec      | 2 902         | 3 680         | 4 236         | 4 857         | 5 626         | 6 292         | 6 956         | 7 612        | 8 263        | 8 908        |
| sierpień    | -             | -             | -             | 4 909         | 5 682         | 6 349         | 7 011         | 7 667        | 8 318        | 8 963        |
| wrzesień    | -             | 3 758         | 4 301         | 5 057         | 5 737         | 6 403         | 7 066         | 7 721        | 8 371        | 9 016        |
| październik | 3 150         | 3 850         | 4 349         | 5 111         | 5 794         | 6 460         | 7 121         | 7 776        | 8 426        | 9 070        |
| listopad    | 3 185         | 3 928         | 4 389         | 5 170         | 5 849         | 6 514         | 7 175         | 7 830        | 8 479        | 9 123        |
| grudzień    | 3 242         | 3 961         | 4 443         | 5 222         | 5 906         | 6 570         | 7 231         | 7 885        | 8 534        | 9 178        |
| przyrost    | <b>+26,5%</b> | <b>+30,6%</b> | <b>+17,5%</b> | <b>+14,1%</b> | <b>+15,1%</b> | <b>+11,9%</b> | <b>+10,6%</b> | <b>+9,5%</b> | <b>+8,6%</b> | <b>+7,8%</b> |

\* wartość z ostatniego dostępnego protokołu ZKSLB, przy czym dane z ostatnich 6 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.36. – 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 z ZZSK w programie B.36. określające populację docelową dla tofacytynibu.

Tabela 19. Prognozowane średnioroczne liczby pacjentów z ZZSK pozostających na leczeniu w programie B.36.

| 2023  | 2024  | 2025  | 2026  |
|-------|-------|-------|-------|
| 6 597 | 7 257 | 7 911 | 8 559 |

Wydaje się, że wprowadzenie refundacji tofacytynibu nie zmieni wielkości populacji docelowej, łącznie dla wszystkich leków stosowanych w programie B.36.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 5 Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

Lek Xeljanz (tofacytynib) jest cząsteczką należącą do grupy kinaz JAK stosowaną w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Na terenie Unii Europejskiej do leczenia ZZSK tofacytynib został zarejestrowany 14 października 2021 r., natomiast rejestracja przez FDA nastąpiła 14 grudnia 2021 r. Jednocześnie, z uwagi na wcześniejsze rejestracje w innych wskazaniach z dziedziny reumatologii istnieje wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z tym lekiem, a profil bezpieczeństwa tofacytynibu jest dobrze poznany.

Produkt leczniczy Xeljanz można podawać dorosłym pacjentom z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. Tofacytynib nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami (tj. posocznica lub zakażenia oportunistyczne), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh) oraz u pacjentek w ciąży i okresie laktacji. Lek ten może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym ciężkimi (< 30 ml/min; dotyczy to również pacjentów poddawani hemodializie), po dostosowaniu dawkowania (*ChPL Xeljanz 2022*).

W przeciwieństwie do większości leków stosowanych obecnie w ramach programu lekowego u chorych na ZZSK produkt leczniczy podawany jest doustnie, niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą. Zalecana dawka tofacytynibu w tej grupie pacjentów to 5 mg podawane dwa razy na dobę. Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu ZZSK.

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 28 czerwca 2022 r. (*ChPL Xeljanz 2022*). Pogrubioną czcionką wyróżniono preparat, którego dotyczy wnioski o refundację (Xeljanz, tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., EAN 05907636977100).

Tabela 20. Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib).

| Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib) |  |
|--|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej                         | <p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>   |
| Daty   | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:   |
|  | <p>Pfizer Europe MA EEIG</p> <p>Boulevard de la Plaine 17</p> <p>1050 Bruxelles</p> <p>Belgia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/17/1178/001</li> <li>• EU/1/17/1178/002</li> <li>• <b>EU/1/17/1178/003</b></li> <li>• EU/1/17/1178/004</li> <li>• EU/1/17/1178/005</li> <li>• EU/1/17/1178/006</li> <li>• EU/1/17/1178/007</li> <li>• EU/1/17/1178/008</li> <li>• EU/1/17/1178/009</li> <li>• EU/1/17/1178/014</li> </ul> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017 r.<br/>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 marca 2022 r.</p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

|   |  |
|---|--|
| Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 28 czerwca 2022 r.   |
| Grupa farmakoterapeutyczna  | Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne.   |
| Kod ATC   | L04AA29  |
| Dostępne preparaty  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xeljanz 5 mg, tabletki powlekane, butelka (HDPE), 60 tabletek</li> <li>• Xeljanz 5 mg, tabletki powlekane, butelka (HDPE), 180 tabletek</li> <li>• <b>Xeljanz 5 mg, tabletki powlekane, blister (alu/PVC/alu), 56 tabletek</b></li> <li>• Xeljanz 5 mg, tabletki powlekane, blister (alu/PVC/alu), 182 tabletki</li> <li>• Xeljanz 10 mg, tabletki powlekane, butelka (HDPE), 60 tabletek</li> <li>• Xeljanz 10 mg, tabletki powlekane, butelka (HDPE), 180 tabletek</li> <li>• Xeljanz 10 mg, tabletki powlekane, blister (alu/PVC/alu), 56 tabletek</li> <li>• Xeljanz, 11 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, butelka (HDPE), 30 tabletek</li> <li>• Xeljanz, 11 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, butelka (HDPE), 90 tabletek</li> <li>• Xeljanz, 11 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, blister (alu/PVC/alu), 28 tabletek</li> <li>• Xeljanz, 11 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, blister (alu/PVC/alu), 91 tabletek</li> <li>• Xeljanz, 5 mg, tabletki powlekane, blister (alu/PVC/alu), 112 tabletek</li> <li>• Xeljanz, 1 mg/ml, roztwór doustny, butelka (HDPE) 250 ml 1 butelka + 1 strzykawka + 1 nasadka</li> </ul> |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne                             | <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></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 łączy się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p>   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



### Działanie farmakodynamiczne

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.

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.

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.

### Właściwości farmakokinetyczne

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<sub>max</sub> 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  $\alpha$ 1-glikoproteiną. Tofacytynib rozprzodza 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 niezmienioną substancję czynną, natomiast pozostałe 35% pochodziło od 8 metabolitów, z których każdy stanowił mniej niż 8% całkowitej radioaktywności. Wszystkie metabolity wykrywano u zwierząt i przewiduje się, że są one 10-krotnie słabszymi inhibitorami kinaz JAK1/3 niż tofacytynib. Nie stwierdzono konwersji stereochemicznej w próbkach ludzkich. Aktywność farmakologiczną wykazuje cząsteczka macierzysta

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

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 53 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<sub>max</sub> i niższymi wartościami C<sub>min</sub> 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 WZIG 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.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

## Wskazanie

**Porównanie farmakokinetyki tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek powlekanych**

Wykazano równoważność parametrów farmakokinetycznych (AUC i Cmax) 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 zmniejszały 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 międzyosobniczą (% współczynnik zmienności) w (AUC) oszacowano na około 24%.

- **Reumatoidalne zapalenie stawów**

Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, *methotrexate*) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*).

Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku 3 nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie

- **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*)

- **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

**Tofacytynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.**

- **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.

- **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzonego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD.

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie tofacytynibu.

**Dawkowanie**

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: zalecana dawka tofacytynibu to 5 mg podawane dwa razy na dobę.

**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. 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/mm<sup>3</sup>.

**Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów:**

## Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów (ALC)

## Dawkowanie i sposób podawania

| Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm <sup>3</sup> ) | Zalecane postępowanie  |
|--|--|
| ALC większa niż lub równa 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.<br>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę.<br>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie produktu należy przerwać.<br>Gdy ALC będzie większa niż 750, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. |
| ALC mniejsza niż 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/mm<sup>3</sup>. Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1200 komórek/mm<sup>3</sup>.

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

## Zmniejszona bezwzględna liczba neutrofilii:

## Zmniejszona bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)

| Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm <sup>3</sup> ) | Zalecane postępowanie   |
|--|---|
| ANC większa niż 1000                                     | Dawkę należy utrzymać.  |
| ANC 500–1000   | 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.<br>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę.<br>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie leku należy przerwać.<br>Gdy ANC będzie większa niż 1000, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. |
| ANC mniejsza niż 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.

## Zmniejszone stężenie hemoglobiny:

## Zmniejszone stężenie 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):

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

- 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.

**Przerwanie dawkowania u pacjentów z ZZSK**

Dostępne dane sugerują, że poprawę kliniczną u pacjentów z ZZSK obserwuje się w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. U pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej, należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie.

**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**Dostosowywanie dawki 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.<br>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.  |

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

Zaburzenia czynności nerek**Dostosowywanie dawki 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.   |
| 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.<br>Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek wynosi 10 mg dwa razy na dobę.<br>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmniejszoną dawkę należy utrzymać nawet po hemodializie |

Dzieci i młodzież

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. 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.

**Sposób podawania**

Podanie doustne. Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Cięża i laktacja

**Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat**

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.

**Przeciwwskazania****Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

**Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami**

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 anti-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.

**Żylna 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 oznaczanie 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 oznaczania 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  $\geq 30$ ), cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Podczas leczenia tofacytynibem pacjentów należy poddawać okresowym badaniom kontrolnym w celu oceny zmian pod kątem ryzyka ŻChZZ.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



### Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

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.

### Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

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/mm<sup>3</sup>,
- 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 sercowonaczyniowe. 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 sercowonaczyniowych 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

### Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

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 (patrz próby wątrobowe punkt 4.8). Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia tofacytynibem pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (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.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

**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/mm<sup>3</sup> była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm<sup>3</sup>, nie zaleca się rozpoczynania ani kontynuacji leczenia tofacytynibem. Liczbę limfocytów należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące. Zalecane modyfikacje w zależności od liczby limfocytów podano powyżej.

Neutrofile

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (mniej niż 2000 komórek/mm<sup>3</sup>) w porównaniu z placebo. U dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm<sup>3</sup>, ani u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1200 komórek/mm<sup>3</sup>, 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. Zalecane modyfikacje w zależności od ANC podano powyżej.

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. Zalecane modyfikacje w zależności od stężenia hemoglobiny podano powyżej.

**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.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)                    |  |
|---|--|
| <b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p><b>Zawartość substancji pomocniczych</b></p> <p>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.</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt ten uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.</p> <p>Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie tofacytynibu.</p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Xeljanz jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” (załącznik B.33 do MZ 21/06/2022);
- „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)” (załącznik B.35 do MZ 21/06/2022);
- „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” (załącznik B.55 do MZ 21/06/2022).

Tabela 21. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Grupa limitowa      | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Tofacitinibum     | Xeljanz, tabl. powł., 10 mg | 56 szt.              | 1193.0, Tofacytynib | 6193,64             | 6503,32             | 6305,04                      | B.55.  | bezpłatny          | 0                                  |
| Tofacitinibum     | Xeljanz, tabl. powł., 5 mg  | 56 szt.              | 1193.0, Tofacytynib | 3002,40             | 3152,52             | 3152,52                      | <1>B.33.; <2>B.35; B.55.   | bezpłatny          | 0                                  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy XEJANZ nie podlegał ocenie w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu, t.j. w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa 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)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *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)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu ZZSK odnaleziono na stronach: AWMSG, IQWiG, NCPE, NICE, SMC. Zakończone zostały jedynie oceny w IQWiG i NCPE.

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 06.07.2022 r.

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu ZZSK.

| Kraj            | Organizacja (skrót nazwy)   | Data | Rekomendacja  | Uwagi   |
|-----------------|---|------|---|---|
| Niemcy          | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i> | 2022 | IQWiG – brak dodatkowych korzyści   | <b>Wskazanie:</b> w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.<br><b>Uzasadnienie:</b> nie stwierdzono dodatkowej korzyści klinicznej. (IQWiG 2022).   |
|                 |   |      | G-BA – brak dodatkowych korzyści. Lek jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. | Ostateczną decyzję o refundacji podejmuje G-BA – ocena nie jest jeszcze zakończona (G-BA 2022).<br><b>Uzasadnienie:</b> nie stwierdzono dodatkowej korzyści klinicznej. Lek należy refundować we wnioskowanym wskazaniu (G-BA 2022).  |
| Irlandia        | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>  | 2022 | negatywna   | <b>Wskazanie:</b> w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.<br><b>Uzasadnienie:</b> Na podstawie szybkiej oceny ( <i>rapid review</i> ) nie zarekomendowano objęcia refundacją ocenianego leku po cenie przedłożonej w ramach analiz (NCPE 2022). |
| Wielka Brytania | <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>   | 2022 | ocena w toku  | <b>Wskazanie:</b> w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.<br><b>Planowana data zakończenia oceny:</b> 17 sierpnia 2022 r. (NICE 2022).  |
| Walia           | <i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>   | 2021 | ocena wstrzymana  | <b>Wskazanie:</b> w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.<br><b>Ocena wstrzymana</b> z uwagi na toczące się postępowanie w NICE (AWMSG 2021).   |
| Szkocja         | <i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>  | 2022 | ocena w toku  | <b>Wskazanie:</b> w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.<br><b>Planowana data zakończenia oceny:</b> nieznana (SMC 2022).  |
| Francja         | <i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>  | –    | –   | –   |
| Kanada          | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>   | –    | –   | –   |
| Nowa Zelandia   | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>  | –    | –   | –   |
| Australia       | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>  | –    | –   | –   |

Eksperti niemieckiego *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* oceniali produkt leczniczy Xeljanz we wskazaniu leczenia czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



leczenie konwencjonalne. Dodatkowo w ramach tego wskazania wyróżniono dwie subpopulacje pacjentów: 1) chorych, którzy z niewystarczającą odpowiedzią zareagowali na leczenie konwencjonalne oraz 2) chorych, którzy z niewystarczającą odpowiedzią zareagowali na wcześniejszą terapię biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi (bDMARD) lub którzy nie tolerują tej terapii, przy czym dla wyróżnionych subpopulacji zdefiniowano te same komparatory: TNFi (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) oraz IL17i (sekukinumab). Dla żadnej z wyróżnionych subpopulacji chorych nie stwierdzono dodatkowej korzyści klinicznej. W ocenie ekspertów IQWiG przedłożone przez Wnioskodawcę wyniki badań klinicznych z randomizacją (A3921119 i A3921120) nie uprawniały do przeprowadzenia oceny z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji w porównaniu z wymaganym przez tę Agencję co najmniej 24-tygodniowym okresem oceny (IQWiG 2022). Ostateczną decyzję podejmuje *Gemeinsamer Bundesausschuss* – również ta instytucja nie stwierdziła dodatkowych korzyści z terapii, jednak wskazała, że lek należy finansować (G-BA 2022).

Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* przeprowadziła szybką ocenę (*rapid review*) dla produktu leczniczego Xeljanz we wskazaniu leczenie czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne. Na podstawie jej wyników nie zarekomendowano objęcia refundacją ocenianego leku po cenie przedłożonej w ramach analiz (NCPE 2022).

Na stronach brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* odnaleziono informację o toczącej się ocenie produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ. Planowana data zakończenia oceny została określona na 17 sierpnia 2022 r. Jako komparatory wybrano leki z IL-17i (sekukinumab, iksekizumab) oraz TNFi (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab) (NICE 2022).

W związku z podjęciem oceny przez NICE, walijska agencja HTA *All Wales Medicines Strategy Group* odstąpiła od przeprowadzenia własnego postępowania (AWMSG 2021).

Podobnie na stronie *Scottish Medicines Consortium* zamieszczono jedynie informację o rozpoczęciu procesu oceny efektywności tofacytynibu w leczeniu czynnego ZZSK u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne, jednak nie zamieszczono daty planowanego ukończenia oceny (SMC 2022).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 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.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej we wnioskowanej populacji docelowej, czyli u chorych na ZZSK z aktywną i ciężką postacią choroby pomimo zastosowania terapii co najmniej dwoma NLPZ rekomenduje się zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie. Najczęściej wskazuje się na leki biologiczne z grup TNFi (SFR 2022, PTR 2021, ACR/SAA/SPARTAN 2019, SSR 2018, BSR/BHPR 2017, ASAS/EULAR 2016) lub IL-17i (SFR 2022, PTR 2021, ACR/SAA/SPARTAN 2019, SSR 2018, ASAS/EULAR 2016). W stanowisku PTR 2021, powołując się na wytyczne ASAS/EULAR 2016 wskazano, iż aktualną praktykę stanowi rozpoczynanie leczenia lekami biologicznymi od TNFi, co wynika z długiej obecności leków z tej grupy w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych tych wskazano również, że nie ogranicza to możliwości zastosowania leku z grupy IL-17i w pierwszej linii leczenia biologicznego. Leki z grupy JAKi, do których należy tofacytynib, wymienione w najnowszym z odnalezionych dokumentów – SFR 2022, gdzie tofacytynib jest wskazywany jako opcja terapeutyczna równorzędna do TNFi i IL-17i oraz w rekomendacjach ACR/SAA/SPARTAN 2019, zgodnie z którymi zastosowanie tofacytynibu powinno być rozważone warunkowo u chorych na ZZSK z zapaleniem stawów obwodowych, u których terapia NLPZ jest nieskuteczna oraz gdy TNFi nie jest dostępne. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że pozostałe wytyczne zostały opracowane przed datą rejestracji tofacytynibu we wnioskowanym wskazaniu.

W Polsce finansowaniem ze środków publicznych objęte jest leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do *MZ 21/06/2022*; pełną treść programu zamieszczono w załączniku 10.11): adalimumabem (produkty lecznicze Amgevita, Hyrimoz, Idacio), certolizumabem pegol (produkt leczniczy Cimzia), etanerceptem (produkty lecznicze Enbrel, Erelzi), golimumabem (produkt leczniczy Simponi),

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

infliksymabem (produkty lecznicze Flixabi, Zessly), sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx), upadacytynibem (produkt leczniczy Rinvoq) i iksekizumabem (produkt leczniczy Taltz).

Wspomniane leki zarejestrowane są do stosowania u dorosłych chorych na ciężką, czynną postać ZZSK. Lek Xeljanz, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, może być stosowany u dorosłych chorych z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca. W programie lekowym terapią mogą być objęci pacjenci z niezadowolającą odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii (niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia). Dla wszystkich wspomnianych substancji czynnych we wskazaniu rejestracyjnym zamieszczono zapis dotyczący wymogu niezadowolającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, jednak jest on bardziej ogólny – wymaga się leczenia stosowane tradycyjnie/standardowo (Amgevita, Hyrimoz, Idacio) lub terapię konwencjonalną (Enbrel, Erelzi, Flixabi, Zessly, Cosentyx, Simponi, Taltz, Rinvoq). Jedynie w przypadku certolizumabu pegol (Cimzia) wymaga się niewystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nietolerancji. Podobnie, w przypadku leku Xeljanz konieczna jest niezadowolająca odpowiedź na leczenie standardowe. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kryteriów rejestracyjnych z kryteriami refundacyjnymi dla poszczególnych substancji.

Tabela 23. Kryteria rejestracyjne i refundacyjne leków objętych programem lekowym „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, leków z pozytywną oceną AOTMiT dot. włączenia do omawianego programu lekowego oraz tofacytynibu.

| Substancja czynna | Produkt leczniczy  | Wskazanie rejestracyjne  | Wskazanie refundacyjne   |
|-------------------|--|--|--|
| tofacytynib       | Xeljanz<br>(ChPL Xeljanz 2022)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią ZZSK, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca</li> </ul> | -  |
| adalimumab        | Humira<br>(ChPL Humira 2021)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ZZSK, gdy odpowiedź na standardowe leczenie jest niezadowolająca</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ZZSK ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroilitis</i> w badaniu RTG,</li> </ul> |
|                   | Amgevita, Hyrimoz, Idacio<br>(ChPL Amgevita 2021, ChPL Hyrimoz 2022, ChPL Idacio 2021) | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym ZZSK, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna i ciężka postać choroby, udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich</li> </ul>   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna  | Produkt leczniczy  | Wskazanie rejestracyjne  | Wskazanie refundacyjne   |
|--------------------|--|--|--|
| certolizumab pegol | Cimzia<br>(ChPL Cimzia 2021)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych z czynnym ZZSK o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują</li> </ul> | <p>w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie (aktywną i ciężką postacią choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych w rozdziale 2.7.2, Tabela 12),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezadowolająca odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022).</li> </ul> |
| etanercept         | Enbrel, Benepali, Erelzi<br>(ChPL Enbrel 2022, ChPL Benepali 2021, ChPL Erelzi 2021)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym ZZSK w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną</li> </ul>  |  |
| golimumab          | Simponi<br>(ChPL Simponi 2021)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie</li> </ul>                                      |  |
| infliksymbab       | Flixabi, Remicade, Zessly<br>(ChPL Flixabi 2022, ChPL Remicade 2021, ChPL Zessly 2021) | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie</li> </ul>                                      |  |
| sekukinumab        | Cosentyx<br>(ChPL Cosentyx 2022)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca</li> </ul>  |  |
| iksekizumab        | Taltz<br>(ChPL Taltz 2022)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną ZZSK, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna</li> </ul>                                      |  |
| upadacytynib       | Rinvoq<br>(ChPL Rinvoq 2022)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu czynnego ZZSK u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca</li> </ul>   |  |

Leki objęte programem lekowym dawkowane są zgodnie z zasadami opisanymi w Charakterystykach produktów leczniczych. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie oraz moment oceny odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych substancji.

Tabela 24. Dawkowanie leków objętych programem lekowym „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, leków z pozytywną oceną AOTMiT dot. włączenia do omawianego programu lekowego oraz tofacytynibu.

| Substancja czynna | Dawkowanie  | Ocena odpowiedzi na leczenie   |
|-------------------|---|--|
| tofacytynib       | <ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg podawane doustnie dwa razy na dobę</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawę kliniczną u pacjentów z ZZSK obserwuje się w ciągu 16 tygodni leczenia</li> </ul> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna  | Dawkowanie  | Ocena odpowiedzi na leczenie  |
|--------------------|---|---|
|                    |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej, należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie</li> </ul>  |
| adalimumab         | <ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w ciągu 12 tygodni leczenia</li> <li>należy rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie</li> </ul>   |
| certolizumab pegol | <ul style="list-style-type: none"> <li>DAWKA NASYCAJĄCA: 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.</li> <li>DAWKA PODTRZYMUJĄCA: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Po co najmniej roku leczenia produktem Cimzia u pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć obniżenie dawki podtrzymującej do 200 mg co cztery tygodnie</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia</li> <li>należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej</li> </ul>   |
| etanercept         | <ul style="list-style-type: none"> <li>25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>w ciągu 12 tygodni leczenia</li> <li>należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu</li> </ul>  |
| golimumab          | <ul style="list-style-type: none"> <li>dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca we wstrzyknięciu podskórnym</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach).</li> <li>u pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.</li> </ul>   |
| infliksymab        | <ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożyłnej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni*</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu</li> </ul>  |
| sekukinumab        | <ul style="list-style-type: none"> <li>150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., następnie stosuje się co-miesięczne dawki podtrzymujące</li> <li>na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg</li> <li>każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia</li> <li>należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii</li> <li>niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni</li> </ul> |
| iksekizumab        | <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia</li> <li>u niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni</li> </ul>   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna | Dawkowanie  | Ocena odpowiedzi na leczenie   |
|-------------------|---|--|
| upadacytynib      | <ul style="list-style-type: none"> <li>15 mg podawane doustnie raz na dobę</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia</li> <li>u niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</li> </ul> |

\* w przypadku produktu leczniczego Flixabi określono, że „potem co 8 tygodni”;

Uwzględniając wnioskowane warunki finansowania leku Xeljanz, które będą zbliżone do przyjętych dla innych leków objętych finansowaniem w ramach programu lekowego oraz wytyczne praktyki klinicznej należy uznać, że właściwymi komparatorami dla tofacytynibu w dawce 5 mg p.o. podawanego 2 razy dziennie [TOF 5 BID] będą leki ujęte obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych:

- upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o. [UPA 15];
- adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień [ADA 40],
- certolizumab pegol w dawce nasycającej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie [CER 200] lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie i [CER 400],
- etanercept 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu [ETA 25] lub 50 mg s.c. raz w tygodniu [ETA 50],
- golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu [GOL 50],
- infliksymab i.v. 5 mg/kg mc., a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni [IFX 5],
- sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a comiesięcznie w dawce podtrzymującej [SEC 150]; na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [SEC 300];
- iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie [IXE 160].

Jako podstawowy komparator należy wskazać upadacytynib, refundowany przedstawiciel klasy inhibitorów JAK, do których należy również będący przedmiotem wniosku tofacytynib. Pozostałe leki refundowane w programie lekowym będą stanowić komparatory dodatkowe. Celem umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego należy uwzględnić również placebo [PBO].

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 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).

Podstawowym celem leczenia chorych na ZZSK jest kontrola objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowaniu lub normalizacji stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym, a tym samym długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia (AOTMiT RPT 255/2019).

Zgodnie z wytycznymi EMA w ocenie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu spondyloartropatii osiowych zaleca się prowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu dwóch głównych punktów końcowych tj. **ASAS40** i **ASAS20** (EMA 2018), zgodnie z metodologią oceny tych złożonych punktów końcowych opracowaną przez *The Assessment of SpondyloArthritis International Society* (Sieper 2009, Landewé 2015). W ocenie ASAS40 i ASAS20 brana jest pod uwagę zmiana w zakresie czterech domen: całościowej ocenie choroby przez pacjenta (z ang. *Patient Global Assessment of Disease*), bólu kręgosłupa, oceny funkcjonalności (ocenianej za pomocą narzędzia BASFI, z ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) i punktacja zapalenia (pytanie 5 i 6 kwestionariusza BASDAI, z ang. *Bath AS Disease Activity Index*). Uzyskanie ASAS40 oznacza poprawę w zakresie aktywności choroby o  $\geq 40\%$  oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 2$  jednostki (zakres od 0 do 10) w co najmniej 3 z 4 domen i brak pogorszenia w pozostałych dziedzinach. ASAS20 określa odsetek chorych uzyskujących poprawę o  $\geq 20\%$  i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o  $\geq 1$  jednostkę (zakres od 0 do 10) w  $\geq 3$  z 4 domen oraz brak pogorszenia o  $\geq 20\%$  i o  $\geq 1$  jednostkę w pozostałych dziedzinach (Deodhar 2021). Dodatkowo za pomocą narzędzia opracowanego przez ASAS możliwa jest ocena innych punktów końcowych tj. **ASAS 5/6, częściowa remisja wg ASAS, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domen ASAS**.

Innym narzędziem służącym do oceny wyników klinicznych jest *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), które uwzględnia cztery domeny: całkowity ból pleców, całościowa ocena pacjenta (z ang. *Patient Global Assessment of Disease*), ból i obrzęk obwodowy i czas trwania sztywności porannej oraz dodatkowo marker stanu zapalnego - CRP. Na podstawie uzyskiwanych wyników można wyznaczyć wartość ASDAS<sub>CRP</sub>. Im niższą wartość w skali ASDAS osiąga pacjent tym niższa jest aktywność choroby i skuteczniejsze jest zastosowane leczenie (Landewé 2015). Z tego względu istotna jest ocena **zmian wartości ASDAS względem wartości początkowej**: odsetka pacjentów uzyskujących **klinicznie istotną**

poprawę wyniku ASDAS (zmianę wyniku ASDAS  $\geq 1,1$  względem wartości początkowej), **znaczną poprawę wyniku ASDAS** (zmianę wyniku ASDAS  $\geq 2,0$  względem wartości początkowej), **chorobę nieaktywną** wg ASDAS (ASDAS  $< 1,3$ ) lub o **niskiej aktywności** (ASDAS w zakresie  $\geq 1,3$  i  $< 2,1$ ). Wskaźnik ASDAS jest obecnie uważany za najbardziej obiektywny parametr zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i odpowiedzi na leczenie. W opinii ekspertów wskaźnik ASDAS jako bardziej wiarygodny, powinien zastępować dotychczasowe kryteria aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie (Korkosz 2014).

Do oceny objawów spondyloartropatii może być wykorzystywany również kwestionariusz *Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)*, w którym chory ocenia nasilenie pięciu głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi (zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgnistych, nasilenia sztywności porannej) w skali od 0 do 10 (Landewé 2015). Ocenie może podlegać **zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowej**, gdyż zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę, a zwłaszcza parametr **BASDAI50** (odzwierciedla on poprawę wyniku o 50% w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia).

W ocenie można również wykorzystać indeks **BASMI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) oceniający ruchomość kręgosłupa (im wyższa wartość w 10-punktowej skali tym większe ograniczenie ruchomości) oraz wskaźnik oceny funkcjonowania **BASFI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), odnoszący się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności (im wyższa wartość w 10-punktowej skali tym większe utrudnienie w ich wykonywaniu).

Istotne jest również przeprowadzenie oceny wskaźnika *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)*, który służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych w SpA – wyższy wynik w 13-punktowej skali oznacza gorszy stan zdrowia (Heuft-Dorenbosch 2003) oraz zmiany wyniku w skali **SPARCC** (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) służącej do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego – wyższy wynik odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę (Zahiroglu 2014).

Przydatna jest również ocena wskaźników stanu zapalnego np. poprzez wykonanie oznaczenia wysoko czułego wskaźnika CRP (**hs-CRP**, z ang. *high-sensitivity C-reactive protein*), którego podwyższenie wskazuje na zaostrzenie choroby. Uważa się, że **ocena liczby obrzękniętych stawów** (SJC, z ang. *swollen joint count*) wraz z markerami stanu zapalnego stanowi obiektywne dowody toczącego się procesu zapalnego.



Z uwagi na cel leczenia istotne jest przeprowadzenie oceny jakości życia z użyciem zwalidowanych narzędzi: **oceny zmęczenia w skali FACIT (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)** służącej do oceny funkcjonowania osób w terapii chorób przewlekłych, skali **ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)** dedykowanej ocenie jakości życia u chorych na ZZSK oraz kwestionariuszy **EQ-5D** i **SF-36 (Short Form – 36 Health Survey Questionnaire)** oceniających ogólną HRQoL, a także ocenę produktywności.

Wszystkie wspomniane narzędzia wymienione powyżej opisano w załączniku.

Ponadto niezbędne jest przeprowadzenie **oceny bezpieczeństwa** terapii – oceny zdarzeń niepożądanych w tym prowadzących do zgonu, czasowego wstrzymania lub całkowitego przerwania leczenia, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych. Istotne jest również przeprowadzenie oceny zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym (żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich zakażeń, przypadków gruźlicy i przypadków reaktywacji wirusów, występowania nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych, nieczerniakowego raka skóry, śródmiąższowej choroby płuc, perforacji żołądka i jelit, zmian aktywności enzymów wątrobowych).

Obecnie na mocy decyzji EMA trwa dodatkowa ocena bezpieczeństwa leków z grupy kinaz Janusowych, w tym produktu leczniczego Xeljanz. W odniesieniu do tofacytynibu ocena ta dotyczy zwłaszcza ciężkich (*major*) zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar lub zgon z powodu choroby układu krążenia) oraz ryzyka nowotworzenia w trakcie terapii (EMA 2022). W ocenie bezpieczeństwa należy więc wziąć pod uwagę także informacje dotyczące tych zdarzeń niepożądanych.

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa 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 6.3 (*Higgins 2022*).

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 25. Kryteria PICOS.

| Parametr   | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|--|---|--|
| <b>Populacja</b><br>(P. z ang. <i>Population</i> )     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis w badaniu RTG (ZZSK), z aktywną postacią choroby oraz z niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne.</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież (&lt; 18 r.ż.)</li> <li>postać osiowa „nieradiograficzna” lub „preradiograficzna” SpA</li> <li>przeciwskazania wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego</li> </ul> |
| <b>Interwencja</b><br>(I. z ang. <i>Intervention</i> ) | Tofacytynib, w postaci tabletek powlekanych doustnych, podawany w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla chorych na ZZSK: 5 mg dwa razy na dobę [TOF 5 BID]  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencja inna niż zdefiniowana (np. tabletki o przedłużonym uwalnianiu) lub w dawkowaniu niezarejestrowanym w leczeniu ZZSK</li> </ul>   |
| <b>Komparatory</b><br>(C. z ang. <i>Comparison</i> )   | Leki ujęte w obowiązującym programem lekowym, w dawkach zarejestrowanych: <ul style="list-style-type: none"> <li>upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę p.o. [UPA 15];</li> <li>adalimumab w dawce 40 mg s.c. podawany co drugi tydzień [ADA 40],</li> <li>certolizumab pegol w dawce nasycjącej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Komparatory inne niż zdefiniowane</li> <li>Zdefiniowane komparatory (substancje czynne) podawane w innej formie lub w dawkowaniu niezarejestrowanym w leczeniu ZZSK</li> </ul>                |
| <b>Xeljanz (tofacytynib)</b>                           | w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca   |  |

| Parametr  | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|---|--|--|
|   | <p>dawce podtrzymującej 200 mg s.c. podawany co 2 tygodnie [CER 200] lub 400 mg s.c. co 4 tygodnie i [CER 400],</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etanercept 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu [ETA 25] lub 50 mg s.c. raz w tygodniu [ETA 50],</li> <li>• golimumab w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu [GOL 50],</li> <li>• infliksymab i.v. 5 mg/kg mc., a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni [IFX 5],</li> <li>• sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a comiesięcznie w dawce podtrzymującej [SEC 150]; na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [SEC 300];</li> <li>• iksekizumab w dawce 160 mg s.c. (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie [IXE 160].</li> </ul> <p>Celem przeprowadzenia porównania pośredniego – placebo [PBO].</p> |  |
| <b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b><br>(O. z ang. <i>Outcomes</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność kliniczna: odpowiedź według kryteriów ASAS (w tym ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja), wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii ASDAS (w tym choroba nieaktywna, niska aktywność choroby, klinicznie istotna poprawa, znacząca poprawa), odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (w tym BASDAI50), ocena czynnościowa BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa BASMI, zapalenie przyczepów ścięgnistych w spondyloartropatii MASES, ocena spondyloartropatii w MRI SPAARC, liczba obrzękniętych stawów, markery stanu zapalnego (CRP/hsCRP)</li> <li>• jakość życia i ocena produktywności</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki</li> <li>• parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul> |
| <b>Rodzaj włączonych badań</b><br>(S. z ang. <i>Study design</i> )              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej</li> <li>• Włączano badania o okresie leczenia wystarczającym do wykonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej (ocena odpowiedzi na leczenie określona w ChPL dla poszczególnych leków)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>• badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (doniesienia konferencyjne, plakaty konferencyjne)</li> </ul>   |

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*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xeljanz 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-żyteczności 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 Xeljanz 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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

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

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 leczniczego Xeljanz. 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 ZZSK. 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 zależeć 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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

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.

## 10 Załączniki

### 10.1 Klasyfikacja siły zaleceń i jakości dowodów w wytycznych klinicznych

Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* i *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)*.

| Poziom dowodów       |  |
|----------------------|--|
| 1a                   | dowody pochodzące z metaanalizy badań RCT  |
| 1b                   | dowody pochodzące z przynajmniej jednego badania RCT                               |
| 2b                   | dowody pochodzące z przynajmniej jednego badania pseudo-eksperymentalne            |
| 3                    | dowody pochodzące z badań opisowych (tj. badania porównawcze, kliniczno-kontrolne, |
| 4                    | opinie ekspertów/gremiów naukowych   |
| Stopień rekomendacji |  |
| A                    | spójne wyniki badań z poziomu 1  |
| B                    | spójne wyniki badań z poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja wyników z poziomu 1        |
| C                    | wyniki badań z poziomu 4 lub ekstrapolacja wyników z poziomu 2 lub 3               |
| D                    | wyniki z poziomu 5 lub niejednorodne/niespójne wyniki badań z dowolnego poziomu    |

Tabela 27. Klasyfikacja siły rekomendacji i jakości dowodów w wytycznych *American College of Rheumatology (ACR)*, *Spondylitis Association of America (SAA)* i *Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)*.

| Poziom dowodów naukowych |  |
|--------------------------|--|
| Wysoki                   | Badania, które zapewniają dużą pewność co do oszacowania efektu, oraz nowe dane z przyszłych badań, nie zmieniają tego efektu.   |
| Umiarkowany              | Badania, które dają pewność, że prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do wartości szacunkowej, ale może być znacząco różny  |
| Niski                    | Badania, które dają bardzo małą pewność co do efektu, a prawdziwy efekt może być zupełnie inny z oszacowania.  |
| Siła rekomendacji        |  |
| Silne zalecenie          | Działanie powinno być preferowane u prawie wszystkich pacjentów, zwykle wymagające wysokiej jakości danych naukowych, wysoka pewność, że przyszłe badania nie zmienią wniosków ORAZ ocena, że pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi. Nie należy sugerować, że interwencja ma duże korzyści kliniczne |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

|                     |   |
|---------------------|---|
| Zalecenie warunkowe | Działania należy podejmować tylko w wybranych przypadkach, często ograniczonych dowodami niskiej jakości, LUB gdy pożądane i niepożądane konsekwencje interwencji są bardziej zrównoważone, LUB jeśli uważa się, że preferencje pacjentów dotyczące interwencji są bardzo zróżnicowane. |
|---------------------|---|

Tabela 28. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych *French Society of Rheumatology (SFR)*.

| Stopień rekomendacji |  |
|----------------------|--|
| A                    | rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1 (metaanalizy badań RCT lub przynajmniej jedno badanie RCT)   |
| B                    | rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 (przynajmniej jedno badanie bez randomizacji lub badanie pseudo-eksperymentalne) lub ekstrapolacji wyników z poziomu 1 |
| C                    | rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 (badania opisowe) lub ekstrapolacji wyników z poziomu 1 lub 2  |
| D                    | rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 (opinie ekspertów) lub ekstrapolacji wyników z poziomu 1, 2 lub 3  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



## 10.2 Opis komparatora – upadacytynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Rinvoq z dnia 8 czerwca 2022 r. (*ChPL Rinvoq 2022*).

Tabela 29. Opis komparatora – upadacytynib.

| Opis komparatora – upadacytynib |   |
|---------------------------------|---|
| Zagadnienia rejestracyjnej      | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu      |
|                                 | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu                                     |
| Daty                            | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:  |
|                                 | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego |
| Grupa farmakoterapeutyczna      |   |

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

- EU/1/19/1404/001
- EU/1/19/1404/002
- EU/1/19/1404/003
- EU/1/19/1404/004
- EU/1/19/1404/005
- EU/1/19/1404/006
- EU/1/19/1404/007
- EU/1/19/1404/008
- EU/1/19/1404/009

16 grudnia 2019 r.

8 czerwca 2022 r.

Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – upadacytynib

|   |  |
|---|--|
| Kod ATC   | L04AA44  |
| Dostępne preparaty                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu</li> <li>• RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu</li> </ul>   |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.</p> <p>W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2. Atopowe zapalenie skóry jest wywołane przez cytokiny prozapalne (w tym IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i IFN-<math>\gamma</math>), które przekazują sygnały poprzez szlak JAK1. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe atopowego zapalenia skóry, takie jak wypryskowe zmiany skórne i świąd.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><i>Hamowanie fosforylacji białka STAT3 indukowanej IL-6 oraz fosforylacji białka STAT5 indukowanej IL-7</i></p> <p>U zdrowych ochotników podanie upadacytynibu (postać o natychmiastowym uwalnianiu) skutkowało zależnym od dawki i stężenia hamowaniem fosforylacji białka STAT3 indukowanej przez IL-6 (JAK1/JAK2) i fosforylacji białka STAT5 indukowanej przez IL-7 (JAK1/JAK3) w pełnej krwi. Maksymalne hamowanie zaobserwowano godzinę po podaniu dawki, a powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego nastąpił przed końcem odstępu między dawkami.</p> <p><i>Limfocyty</i></p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów do 36. tygodnia leczenia upadacytynibem obserwowano niewielkie, przejściowe zwiększenie średniej wartości ALC w stosunku do wartości wyjściowej, a następnie podczas kontynuacji leczenia stopniowy powrót do wartości wyjściowych lub do nich zbliżonych.</p> <p><i>Wysokoczułe białko C-reaktywne (hsCRP)</i></p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów już po tygodniu leczenia upadacytynibem następowało zmniejszenie średnich stężeń hsCRP w porównaniu do wartości wyjściowych, które utrzymywało się na stałym poziomie podczas kontynuacji leczenia.</p> <p><i>Badanie szczepionki</i></p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### Opis komparatora – upadacytynib

Wpływ upadacytynibu na humoralną odpowiedź po podaniu inaktywowanej skoniugowanej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom (13-walentnej, adsorbowanej) oceniano u 111 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych w sposób stabilny upadacytynibem w dawce 15 mg (n=87) lub 30 mg (n=24). 97% pacjentów (n=108) otrzymywało jednocześnie metotreksat. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z zadowalającą odpowiedzią humoralną zdefiniowaną jako  $\geq 2$ -krotny wzrost stężenia przeciwciał od wartości początkowej do tygodnia 4. w co najmniej 6 z 12 antygenów pneumokokowych (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Wyniki w 4. tygodniu wykazały zadowalającą odpowiedź humoralną u 67,5% (95% CI: 57,4, 77,5) i 56,5% (95% CI: 36,3, 76,8) pacjentów leczonych odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja osoczowa na upadacytynib w zakresie dawek terapeutycznych jest zależna od dawki. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięte są w ciągu 4 dni z minimalną kumulacją po wielokrotnym podawaniu raz na dobę.

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym upadacytynibu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, upadacytynib jest wchłaniany z medianą  $T_{max}$  wynoszącą 2 do 4 godzin. Przyjęcie upadacytynibu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na upadacytynib (zwiększenie wartości AUC o 29% i  $C_{max}$  o 39%). W badaniach klinicznych, upadacytynib podawano niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2). *In vitro*, upadacytynib jest substratem transporterów błonowych P-gp i BCRP.

#### Dystrybucja

Upadacytynib wiąże się z białkami osocza w 52%. Upadacytynib przechodzi w podobnych ilościach do osocza i komórkowych komponentów krwi, na co wskazuje stosunek stężenia we krwi i w osoczu wynoszący 1.0.

#### Metabolizm

Upadacytynib jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 z możliwym niewielkim udziałem CYP2D6. Farmakologiczne działanie upadacytynibu przypisywane jest cząsteczce związku macierzystego. W badaniu znakowanego radioaktywnie leku przeprowadzonym u ludzi, upadacytynib w postaci niezmienionej stanowił 79% całkowitej radioaktywności w osoczu, a główny metabolit (produkt monooksydacji, a następnie glukuronidacji) stanowił 13% całkowitej radioaktywności w osoczu. Nie zidentyfikowano czynnych metabolitów upadacytynibu.

#### Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki [ $^{14}C$ ] upadacytynibu w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu, upadacytynib był wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (24%) i kałem (38%). Około 34% dawki upadacytynibu było wydalane w postaci metabolitów. Średni okres półtrwania upadacytynibu w fazie końcowej eliminacji wynosił od 9 do 14 godzin.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 18%, 33% i 44% u osób z odpowiednio łagodnym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umiarkowanym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ciężkim (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wartość  $C_{max}$  upadacytynibu była podobna u osób z prawidłową czynnością nerek i zaburzeniami czynności nerek. Łagodne lub umiarkowane

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – upadacytynib

## Wskazanie

zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na upadacytynib w schematach dawkowania 15 mg lub 30 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Łagodne (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) i umiarkowane (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzenia czynności wątroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na upadacytynib. Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 28% i 24% u osób z odpowiednio łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartość C<sub>max</sub> upadacytynibu była niezmienną u osób z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i o 43% wyższa u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania upadacytynibu u pacjentów z ciężkim (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniem czynności wątroby.

*Dzieci i młodzież*

Nie oceniano jeszcze farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (patrz punkt 4.2 ChPL).

Farmakokinetyka upadacytynibu i stężenia w stanie stacjonarnym są podobne u dorosłych i młodzieży w wieku 12 do 17 lat z atopowym zapaleniu skóry. Dawkowanie u młodzieży o masie ciała od 30 kg do < 40 kg określono z zastosowaniem modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej.

Nie ustalono farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży (w wieku < 12 lat) z atopowym zapaleniem skóry.

*Czynniki wewnętrzne*

Wiek, płeć, masa ciała, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na upadacytynib. Wyniki w zakresie farmakokinetyki upadacytynibu są spójne w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i atopowym zapaleniem skóry.

**Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.

Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.

**Dawkowanie**

*Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

## Dawkowanie i sposób podawania

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – upadacytynib

## Rozpoczęcie podawania produktu

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*, ALC) wynosi  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi  $< 1 \times 10^9$  komórek/l lub stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi  $< 8$  g/dl (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).

## Przerwanie podawania produktu

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.

Przerwanie podawania produktu może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych opisanych w Tabeli 1. ChPL.

## Specjalne populacje

*Pacjenci w podeszłym wieku*

W przypadku atopowego zapalenia skóry dawki powyżej 15 mg raz na dobę nie są zalecane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.8 ChPL).

Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące stosowania upadacytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (patrz punkt 5.2 ChPL). Upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie upadacytynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Upadacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 ChPL).

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci w wieku poniżej 12 lat z atopowym zapaleniem skóry. Dane nie są dostępne. Nie są dostępne dane dotyczące ekspozycji klinicznej u młodzieży o masie ciała  $< 40$  kg (patrz punkt 5.2 ChPL).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci i młodzieży w wieku 0 do poniżej 18 lat z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Dane nie są dostępne.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – upadacytynib

## Przeciwwskazania

**Sposób podawania**

Produkt leczniczy RINVOQ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- • Czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4 ChPL).
- • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).
- • Cięża (patrz punkt 4.6 ChPL).

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy DMARDs lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u pacjentów otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza.

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Pacjent, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjenta z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan pacjenta i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – upadacytynib

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku  $\geq 65$  lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). U pacjentów z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego pacjenta jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym pacjentów z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8 ChPL). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytynibem. Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień (patrz punkt 5.1 aby sprawdzić dane dotyczące inaktywowanej skoniugowanej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (13-walentnej, adsorbowanej) i jednoczesnego stosowania z upadacytynibem).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe.

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – upadacytynib

Rak skóry niebędący czerniakiem

U pacjentów leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u  $\leq 1\%$  pacjentów zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC)  $< 1 \times 10^9$  komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l oraz stężenie hemoglobiny  $< 8$  g/dl (patrz punkt 4.8 ChPL). Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u pacjentów z wartościami ANC  $< 1 \times 10^9$  komórek/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l lub stężeniem hemoglobiny  $< 8$  g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków. Zapalenie uchyłków może powodować perforację przewodu pokarmowego. Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwałe leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, aby zapobiec perforacji przewodu pokarmowego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

Lipidy

Leczenie upadacytynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) (patrz punkt 4.8 ChPL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność (patrz punkt 4.2, aby sprawdzić zalecenia dotyczące monitorowania).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo.

Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby.

W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



| Opis komparatora – upadacytynib                                |   |
|--|---|
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | <p>Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. <i>deep venous thrombosis</i>, DVT) i zatorowości płucnej (ang. <i>pulmonary embolism</i>, PE) u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem a pacjentów bezwzględnie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p>Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.</p> |

### 10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniem nie jest objęty żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną upadacytynib (MZ 21/06/2022).

## 10.3 Opis komparatora – adalimumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Hyrimoz z dnia 3 marca 2022 r. (ChPL Hyrimoz 2022).

Tabela 30. Opis komparatora – adalimumab.

| Opis komparatora – adalimumab.   |  |
|--|--|
| Zagadnienia rejestracyjne  | <p>Sandoz GmbH<br/>Biochemiestr. 10<br/>6250 Kundl<br/>Austria</p> |
| Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu |  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszczytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – adalimumab.

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p> <p><b>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</b></p> <p><b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</b></p> <p><b>Grupa farmakoterapeutyczna</b></p> <p><b>Kod ATC</b></p> <p><b>Dostępne preparaty</b></p> <p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyrimoz 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EU/1/18/1286/007</li> </ul> </li> <li>• Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EU/1/18/1286/001</li> <li>○ EU/1/18/1286/002</li> <li>○ EU/1/18/1286/003</li> </ul> </li> <li>• Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EU/1/18/1286/004</li> <li>○ EU/1/18/1286/005</li> <li>○ EU/1/18/1286/006</li> </ul> </li> </ul> <p>26 lipca 2018</p> <p>3 marca 2022 r.</p> <p>Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-<math>\alpha</math>)</p> <p>L04AB04</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyrimoz 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</li> <li>• Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</li> <li>• Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</li> </ul> <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>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).</p> |
|--|---|

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – adalimumab.

Działanie farmakodynamiczne

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. 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- $\alpha$ . 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  $\mu$ g/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9  $\mu$ 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<sup>2</sup> pc. (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 oznaczone od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6  $\pm$  5,6  $\mu$ g/ml (102% CV- współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 10,9  $\pm$  5,2  $\mu$ 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<sup>2</sup> pc., średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0  $\pm$  6,1  $\mu$ g/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9  $\pm$  5,6  $\mu$ 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 ścięgniętych, po podawaniu dawki 24 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – adalimumab.

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.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (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 ścięgniowych). 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  $\geq 40$  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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – adalimumab.

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  $\mu\text{g/ml}$ .

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$ . W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie ( $\pm$  SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$ .

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 (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych). 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  $\geq 40$  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 łuszczyicy 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

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis komparatora – adalimumab. |   |
|--------------------------------|---|
| Wskazanie                      | <p>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><b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</b></p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.</p> <p>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 (patrz punkt 4.4 ChPL). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Hyrimoz powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta”.</p> <p>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.</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><b>Dawkowanie</b></p> <p><i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszcycowe 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 łuszcycowym 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><b>Specjalne populacje</b></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie jest wymagana zmiana dawkowania.</p> <p><u>Niewydolność nerek i (lub) wątroby</u></p> <p>Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p><i>Łuszcycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</i></p>   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis komparatora – adalimumab.   |   |
|--|---|
| <b>Przeciwwskazania</b>  | <p>Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Pełne instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania. Adalimumab jest dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> <li>• Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> </ul>  |
| <b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> | <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>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.</p> <p>Leczenia produktem leczniczym Hyrimoz nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Hyrimoz (patrz <i>Inne zakażenia oportunistyczne</i>).</p> <p>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 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.</p> <p><u>Ciężkie zakażenia</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznice spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis.</p> <p>Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznice. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.</p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – adalimumab.

*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 (patrz punkt 4.3 ChPL).

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.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



## Opis komparatora – adalimumab.

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

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – adalimumab.

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 ≤ 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 (patrz punkt 4.8 ChPL).

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 (patrz punkt 4.8 ChPL).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla (patrz punkt 4.8 ChPL).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

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

Reakcje hematologiczne

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### Opis komparatora – adalimumab.

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 (patrz punkt 4.3 ChPL). 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 (patrz punkt 4.8 ChPL).

#### 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 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – adalimumab.

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 (patrz punkt 4.5 ChPL).

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.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce 0,8 ml i na dawkę 0,4 ml, co oznacza że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Leczenie produktem leczniczym Hyrimoz powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany. 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.

W czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

**Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji**

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### 10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlegają następujące produkty lecznicze: Amgevita, Humira, Hyrimoz, Idacio oraz Imraldi. Finansowanie obejmuje także leczenie chorych na ZZSK (z wyjątkiem produktu leczniczego Humira oraz produktu leczniczego Imraldi).

Tabela 31. Obecny sposób finansowania komparatorów – adalimumab (MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                 | Zawartość opakowania                        | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość 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                       | Adalimumabum   | 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                       | Adalimumabum   | 1808,22             | 1898,63             | 1521,25                      | <1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.                                 | bezpłatny          | 0                                  |
| Adalimumabum      | Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg                      | 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem | Adalimumabum   | 2455,11             | 2577,87             | 1521,25                      | B.33.  | bezpłatny          | 0                                  |
| Adalimumabum      | Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem     | Adalimumabum   | 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                      | Adalimumabum   | 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   | 1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. +                | Adalimumabum   | 762,53              | 800,66              | 760,63                       | <1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.                                 | bezpłatny          | 0                                  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                  | Zawartość opakowania              | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|-----------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
|                   | wstrzykiwań, 40 mg  | 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki     |                |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| Adalimumabum      | Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg   | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki  | Adalimumabum   | 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                                  |
| Adalimumabum      | Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg      | 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki | Adalimumabum   | 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                                  |
| Adalimumabum      | Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułkostrzykawce, 40 mg | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki  | Adalimumabum   | 1944,00             | 2041,20             | 1521,25                      | B.32.  | bezpłatny          | 0                                  |
| Adalimumabum      | Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg     | 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki | Adalimumabum   | 1944,00             | 2041,20             | 1521,25                      | B.32.  | bezpłatny          | 0                                  |

B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”;

B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”;

B.35 „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”;

B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zesztyniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”

B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”;

B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”;

B.105 „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)”.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztyniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 10.4 Opis komparatora – certolizumab pegol

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

Tabela 32. Opis komparatora – certolizumab pegol.

| Opis komparatora – certolizumab pegol |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej            | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu      | UCB Pharma S.A.<br>Allée de la Recherche 60<br>B-1070 Bruksela<br>Belgia   |
|                                       | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/09/544/001</li> <li>• EU/1/09/544/002</li> <li>• EU/1/09/544/003</li> <li>• EU/1/09/544/004</li> </ul> |
| Daty                                  | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:  | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009 r.<br>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014 r.    |
|                                       | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 3 grudnia 2021 r.  |
|                                       | Grupa farmakoterapeutyczna  | Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ )  |
|                                       | Kod ATC   | L04AB05  |
|                                       | Dostępne preparaty  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</li> </ul>   |
|                                       | Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne                             | <b>Właściwości farmakodynamiczne</b><br>Mechanizm działania  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### Opis komparatora – certolizumab pegol

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF $\alpha$  i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF $\alpha$  jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF $\alpha$  (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF $\alpha$  w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 *in vitro*), ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF $\alpha$  i IL1 $\beta$  w ludzkich monocytach.

Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego *in vitro* nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała. Nie indukuje apoptozy *in vitro* 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.

#### Wchłanianie

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

#### Dystrybucja

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, pozorną objętość dystrybucji (V/F) oszacowano na 8,01 l a w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z łuszczycą plackowatą była ona na poziomie 4,71 l.

#### Biotransformacja i eliminacja

Pegylacja, czyli kowalentne przyłączenie polimerów polietylenoglikolowych (PEG) do cząsteczek białka opóźnia wydalanie powstałych cząstek z krążenia poprzez szereg mechanizmów, w tym zmniejszony klirens nerkowy, zmniejszoną proteolizę i zmniejszoną immunogenność. Certolizumab pegol jest fragmentem przeciwciała Fab' sprzężonym z PEG w celu wydłużenia okresu półtrwania końcowej fazy eliminacji Fab' do wartości porównywalnych z okresem półtrwania kompletnej cząsteczki przeciwciała. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji (t<sub>1/2</sub>) 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

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



| Opis komparatora – certolizumab pegol |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b></p> <p>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.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b></p> <p>Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę certolizumabu pegol.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</b></p> <p>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 więcej, a najstarsza osoba miała 83 lata. Nie zaobserwowano zależności od wieku w analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą.</p> <p><b>Płeć</b></p> <p>Płeć nie miała wpływu na farmakokinetykę certolizumabu pegol. Ponieważ klirens zmniejsza się przy mniejszej masie ciała, w przypadku kobiet całkowity wpływ certolizumabu pegol na organizm może być większy.</p> <p>Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi</p> <p>Na podstawie danych z badań klinicznych II i III fazy dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów ustalono populacyjną zależność typu ekspozycja-odpowiedź pomiędzy średnim stężeniem certolizumabu pegol w osoczu w okresie pomiędzy kolejnymi dawkami (Cavg) a skutecznością leku (odpowiedź ACR20). Typowe Cavg zapewniające połowę maksymalnej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR 20 (EC50) wynosiło 17 µg/ml (95% CI: 10-23 µg/ml). Podobnie na podstawie danych z badania klinicznego fazy III dotyczącego łuszczycy ustalono populacyjną zależność typu ekspozycja-odpowiedź pomiędzy stężeniem certolizumabu pegol a odpowiedzią PASI przy EC90 na poziomie 11,1 µg/ml.</p> <p><b>Osiowa spondyloartropatia</b></p> <p>Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje: <u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) (znane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia)</u></p> <p>Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycza plackowata.</u></p> |
| Wskazanie                             |   |
| Dawkowanie i sposób podawania         |   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – certolizumab pegol

*Dawka nasycająca*

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczykowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

*Dawka podtrzymująca*Osiowa spondyloartropatia

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Po co najmniej roku leczenia produktem Cimzia u pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć obniżenie dawki podtrzymującej do 200 mg co cztery tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL).

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. 4

*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 (patrz punkt 5.2 ChPL).

*Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL).

**Sposób podawania**

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

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawkki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawkka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która z form roztworu do wstrzykiwań jest dla niego najbardziej odpowiednia.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis komparatora – certolizumab pegol                                  |   |
|--|---|
| <b>Przeciwwskazania</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL</li> <li>• Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> <li>• Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA) (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> </ul>  |
| <b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> | <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>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 (patrz punkt 4.3 ChPL).</p> <p>Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.3 ChPL).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Gruźlica</u></p> <p>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 radiograficzne 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.</p> <p>W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3 ChPL).</p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – certolizumab pegol

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 gruźlicę 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 antygeny 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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – certolizumab pegol

placebo (patrz punkt 4.8). 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 (patrz punkt 4.8) 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  $\leq 18$  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 (patrz punkt 4.3 ChPL). 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).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – certolizumab pegol

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) (patrz punkt 4.8 ChPL). 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, bledność). 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 radiograficznych 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

Oslona igły wewnątrz zdejmowanej nasadki ampułkostrzykawki z produktem Cimzia zawiera pochodną naturalnego lateksu (patrz punkt 6.5). Kontakt z naturalnym lateksem może wywołać ciężkie reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks. Jak dotąd, w zdejmowanej nasadce ampułkostrzykawki 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 (patrz punkt 4.8). Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – certolizumab pegol

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 (patrz punkt 4.8 ChPL).

Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono podobną odpowiedź w wytwarzaniu przeciwciał między grupą otrzymującą produkt Cimzia a grupą otrzymującą placebo, gdy szczepionkę polisacharydową przeciwko pneumokokom i szczepionkę przeciwko grypie podawano jednocześnie z produktem Cimzia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i jednocześnie metotreksat wystąpiła słabsza odpowiedź humoralna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko produkt Cimzia. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji.

Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF- etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem (patrz punkt 4.5 ChPL).

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 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis komparatora – certolizumab pegol                          |   |
|--|---|
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | <p>Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawk, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która z form roztworu do wstrzykiwań jest dla niego najbardziej odpowiednia.</p> |

### 10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Cimzia. Finansowanie obejmuje również leczenie ZZSK.

Tabela 33. Obecny sposób finansowania komparatorów – certolizumab pegol (MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna    | Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Grupa limitowa             | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------|---|----------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Certolizumabum pegol | 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                                  |
| B.33                 | „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”; |                      |                            |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.35                 | „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”;                              |                      |                            |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.36                 | „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”  |                      |                            |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.47                 | „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”;   |                      |                            |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.82                 | „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.        |                      |                            |                     |                     |                              |  |                    |                                    |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



## 10.5 Opis komparatora – etanercept

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Enbrel z dnia 16 czerwca 2022 r. (*ChPL Enbrel 2022*).

Tabela 34. Opis komparatora – etanercept.

| Opis komparatora – etanercept  |  |
|--|--|
| <p><b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>           | <p>Pfizer Europe MA EEIG<br/>Boulevard de la Plaine 17<br/>1050 Bruxelles<br/>Belgia</p>   |
| <p><b>Zagadnienia rejestracyjnej</b></p> <p><b>Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/99/126/002</li> <li>• EU/1/99/126/003</li> <li>• EU/1/99/126/004</li> <li>• EU/1/99/126/005</li> <li>• EU/1/99/126/013</li> <li>• EU/1/99/126/014</li> <li>• EU/1/99/126/015</li> <li>• EU/1/99/126/016</li> <li>• EU/1/99/126/017</li> <li>• EU/1/99/126/018</li> <li>• EU/1/99/126/019</li> <li>• EU/1/99/126/020</li> <li>• EU/1/99/126/021</li> <li>• EU/1/99/126/022</li> <li>• EU/1/99/126/023</li> <li>• EU/1/99/126/024</li> </ul> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – etanercept

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Daty</b></p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/99/126/025</li> <li>• EU/1/99/126/026</li> <li>• EU/1/99/126/027</li> <li>• EU/1/99/126/028</li> <li>• EU/1/99/126/029</li> <li>• EU/1/99/126/030</li> <li>• EU/1/99/126/031</li> <li>• EU/1/99/126/032</li> </ul> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000 r.<br/>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 luty 2010 r.</p> <p>16 czerwca 2022 r.</p>  |
| <p><b>Grupa farmakoterapeutyczna</b></p> <p><b>Kod ATC</b></p>  | <p>Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-<math>\alpha</math>)</p> <p>L04AB01</p>   |
| <p><b>Dostępne preparaty</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enbrel 10mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</li> <li>• Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</li> <li>• Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</li> <li>• Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</li> <li>• Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</li> <li>• Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</li> <li>• Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</li> </ul> |
| <p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p>   | <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor - TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczykowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej.</p>   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### Opis komparatora – etanercept

W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

#### Mechanizm działania

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 produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ .

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wyniósł odpowiednio  $C_{\text{max}} 2,4 \text{ mg/l}$  vs  $2,6 \text{ mg/l}$ ,  $C_{\text{min}} 1,2 \text{ mg/l}$  vs  $1,4 \text{ mg/l}$ , pole pod krzywą AUC  $297 \text{ mgh/l}$  vs  $316 \text{ mgh/l}$  produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu ( $n=21$ ) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu ( $n=16$ ). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – etanercept

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

Eliminacja

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

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.

**Osiowa spondyloartropatia****Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)**

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – etanercept

zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 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 produktu Enbrel 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*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

*Dzieci i młodzież*

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

**Sposób podawania**

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel” . Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL
- Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.
- Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Zakażenia

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – etanercept

leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8 ChPL). 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 grzybice endemiczne). Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

Nawrót zapalenia wątroby typu B

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

#### Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

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

#### Równoczesne leczenie Anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i Anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i Anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8 ChPL).

#### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5 ChPL).

#### Reakcje alergiczne

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

#### Immunosupresja

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

#### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

##### *Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8 ChPL). 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

## Opis komparatora – etanercept

TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku < 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinęcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

*Rak skóry*

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka. Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8 ChPL).

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8 ChPL). 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 produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych



## Opis komparatora – etanercept

antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Choć dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby

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

Ziarniniakowatość Wegenera

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

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis komparatora – etanercept                                  |  |
|--|--|
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | <p>Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p><i>Szczepienia</i></p> <p>Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia)</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.</p> <p>Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczyca zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczyca zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.</p> |

### 10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlegają następujące produkty lecznicze: Enbrel oraz Erelzi. Finansowanie obejmuje także leczenie chorych na ZZSK (z wyjątkiem produktu leczniczego Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

mg/ml, 4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików; Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem; Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem).

Tabela 35. Obecny sposób finansowania komparatorów – etanercept (MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania  | Grupa limitowa                      | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|---|-------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Etanerceptum      | Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml | 4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików | 1050.21, blokery TNF- etanercept- 2 | 550,80              | 578,34              | 578,34                       | B.33.  | bezpłatny          | 0                                  |
| Etanerceptum      | 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                                  |
| Etanerceptum      | 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                                  |
| Etanerceptum      | 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                                  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Grupa limitowa                   | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Etanerceptum      | 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                                  |
| B.33              | „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”; |                      |                                  |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.35              | „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”;                              |                      |                                  |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.36              | „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”  |                      |                                  |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.47              | „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”;   |                      |                                  |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.82              | „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.        |                      |                                  |                     |                     |                              |  |                    |                                    |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 10.6 Opis komparatora – golimumab

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

Tabela 36. Opis komparatora – golimumab.

| Opis komparatora – golimumab |  |
|------------------------------|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej   | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu   |
|                              | <p>Janssen Biologics B.V.<br/>Einsteinweg 101<br/>2333 CB Leiden<br/>The Netherlands</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/09/546/001</li> <li>• EU/1/09/546/002</li> <li>• EU/1/09/546/003</li> <li>• EU/1/09/546/004</li> <li>• EU/1/09/546/005</li> <li>• EU/1/09/546/006</li> <li>• EU/1/09/546/007</li> <li>• EU/1/09/546/008</li> <li>• EU/1/09/546/009</li> </ul> |
| Daty                         | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:   |
|                              | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2009 r.<br/>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014 r.</p>  |
|                              | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego  |
|                              | 9 listopada 2021 r.  |
|                              | Grupa farmakoterapeutyczna   |
|                              | Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α)  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

|   |  |
|---|--|
| Kod ATC   | L04AB06  |
| Dostępne preparaty                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simponi 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.</li> <li>• Simponi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.</li> <li>• Simponi 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</li> <li>• Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.</li> <li>• Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.</li> </ul>  |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><i>Mechanizm działania</i></p> <p>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-<math>\alpha</math>), zapobiegając wiązaniu się TNF-<math>\alpha</math> z jego receptorami.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-<math>\alpha</math> ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna. W badaniach <i>in vitro</i>, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.</p> <p>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, metaloproteinazy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF-<math>\alpha</math>, oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki golimumabu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (Tmax) wyniósł od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (Cmax) <math>\pm</math> odchylenie standardowe wyniosło <math>3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}</math>.</p> <p>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.</p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła  $115 \pm 19$  ml/kg.

Eliminacja

Klirens układowy golimumabu oceniono na  $6,9 \pm 2,0$  ml/dzień/kg. Końcowy okres półtrwania oceniono na około  $12 \pm 3$  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 w surowicy w stanie stacjonarnym około  $0,6 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów pomimo leczenia metotreksatem, około  $0,5 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, i około  $0,8 \pm 0,4$   $\mu$ 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 zmniejszania 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  $0,9 \pm 0,5$   $\mu$ g/ml i  $1,8 \pm 1,1$   $\mu$ 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 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Liniiowość

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 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

## Wskazanie

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/m<sup>2</sup> (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 z pJIA potwierdzono zależność pomiędzy stężeniem golimumabu w surowicy a skutecznością kliniczną oraz podtrzymano schemat dawkowania golimumabu w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> co 4 tygodnie u dzieci z pJIA.

**Spondyloartropatia osiowa (ang. Axial spondyloarthritis)****Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis)**

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Simponi powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.

**Dawkowanie**

*Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające 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.

## Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym 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 50 mg (patrz punkt 4.8 ChPL). 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:

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



| Opis komparatora – golimumab |   |
|------------------------------|---|
| Przeciwwskazania             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Niewydolność nerek i wątroby</i></p> <p>Nie badano stosowania produktu leczniczego Simponi w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Simponi u pacjentów w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż pJIA.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zdecydował, 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. Instrukcje podawania leku, patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> <li>• Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> </ul> |
|                              | Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

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 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 Przepominającej 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 (patrz punkt 4.3 ChPL). 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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

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 nieznany. 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*), łuszczykowym 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 (patrz punkt 4.8). 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*

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

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 (patrz punkt 4.8). 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*

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). 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 (patrz punkt 4.3 ChPL).

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 (patrz punkt 4.8 ChPL).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

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 $\alpha$  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 (patrz punkt 4.8 ChPL).

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

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – golimumab

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 (patrz punkty 4.5 i 4.6). 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*

Ostonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

Specjalne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat)*

W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym 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 (patrz punkt 4.2 ChPL).

*Dzieci i młodzież*Szczepienia

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis komparatora – golimumab  |   |
|---|---|
| <b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b> | <p>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 (patrz powyżej Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym).</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>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) (patrz punkt 2 ChPL).</p> <p><u>Możliwość błędnego podania leku</u></p> <p>Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego Simponi przeznaczonego do podawania w iniekcjach podskórnych - 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Simponi powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.</p> |

### 10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Simponi. Finansowanie obejmuje także leczenie chorych na ZZSK.

Tabela 37. Obecny sposób finansowania komparatorów – golimumab (MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa                  | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Golimumabum       | Simponi, roztwór do        | 1 wstrzykiwacz       | 1050.4, blokery TNF - golimumab | 2772,63             | 2911,26             | 2911,26                      | B.33.; B.35.; B.36.  | Bezpłatny          | 0                                  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|----------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
|-------------------|----------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|

wstrzykiwań,  
50 mg

- B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”;
- B.35 „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”;
- B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



## 10.7 Opis komparatora – infliksymab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Flixabi z dnia 8 czerwca 2022 r. (*ChPL Flixabi 2022*).

Tabela 38. Opis komparatora – infliksymab.

| Opis komparatora – infliksymab |  |
|--------------------------------|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej     | <p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>   |
| Daty                           | <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> |
| Grupa farmakoterapeutyczna     |  |
| Kod ATC                        |  |
| Dostępne preparaty             |  |

Samsung Bioepis NL B.V.  
 Olof Palmestraat 10  
 2616 LR Delft  
 Holandia

- EU/1/16/1106/001
- EU/1/16/1106/002
- EU/1/16/1106/003
- EU/1/16/1106/004
- EU/1/16/1106/005

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2016 r.  
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2021 r.

8 czerwca 2022 r.

Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ )

L04AB02

- Flixabi 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – infliksymab

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p> | <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>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. <i>tumour necrosis factor</i>, TNF<math>\alpha</math>), ale niewiążącym się z limfotoksyną <math>\alpha</math> (TNF<math>\beta</math>).</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF<math>\alpha</math> w różnorodnych testach biologicznych <i>in vitro</i>. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF<math>\alpha</math>. Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. <i>In vivo</i>, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF<math>\alpha</math>, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF<math>\alpha</math>.</p> <p>Zwiększone stężenie TNF<math>\alpha</math> 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 <i>in vitro</i> 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.</p> <p>Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF<math>\alpha</math>. 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. <i>peripheral blood mononuclear cells</i>, 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<math>\alpha</math> i interferonu <math>\gamma</math>. Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia błony śluzowej u pacjentów leczonych infliksymabem.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C<sub>max</sub>) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (mediana V<sub>d</sub> od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie</p> |
|   | <p>Xeljanz (tofacytynib)</p>   |

| Opis komparatora – infliksymab |  |
|--------------------------------|--|
| Wskazanie                      | <p>naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmiennionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.</p> <p>Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia Cmax wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrogramów/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dnia. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.</p> <p>Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu w chorobie Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>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 infliksymab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUCss) 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 AUCss 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.</p> <p><b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b></p> <p>Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> |
| Dawkowanie i sposób podawania  | <p>Leczenie produktem leczniczym Flixabi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, tłuszczycowego zapalenia stawów lub tłuszczycy. Produkt leczniczy Flixabi należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Flixabi powinny być wykonywane przez doświadczonego personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Flixabi powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta.</p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Flixabi dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.</p>   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

**Dawkowanie***Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

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 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

*Ponowne podanie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).

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 (patrz punkt 5.2 ChPL). W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).

*Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby*

Nie badano infliksymabu w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku (patrz punkt 5.2 ChPL).

*Dzieci i młodzież*

Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

**Sposób podawania**

Infliksymab powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano infliksymab, 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 (patrz punkt 4.4 ChPL).

*Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych***Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Opis komparatora – infliksymab   |  |
|--|--|
| <b>Przeciwwskazania</b>  | <p>U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy infliksymabu (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 związana z infuzją, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach &gt; 6 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>Instrukcja dotycząca przygotowania i sposobu podawania, patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> <li>• Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV) (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).</li> </ul>  |
| <b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> | <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość</u></p> <p>Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>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.</p> <p>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 infliksymabu (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>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 (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.</p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych lub innych ciężkich zakażeń, takich jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne, zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie infliksymabem 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 infliksymabu. 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 $\alpha$ ) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF $\alpha$  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 $\alpha$  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, zakażenia mykobakteryjnego, 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 aspergillozę, kandydozę, listeriozę i pneumocystozę.

Pacjentów leczonych infliksymabem, 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 infliksymabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybiczne 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 infliksymabem, 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 infliksymabem (patrz punkt 4.3 ChPL).

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 infliksymabem.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – infliksymab

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem 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 infliksymabem.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem 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 infliksymabem.

*Inwazyjne zakażenia grzybicze*

U pacjentów leczonych infliksymabem należy podejrzewać inwazyjne zakażenia 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 infliksymabu przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

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 infliksymabem 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 infliksymabem, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Flixabi oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie infliksymabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Zdarzenia 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.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – infliksymab

Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność ALAT jest  $\geq 5$  razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania infliksymabu i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF $\alpha$ - 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 $\alpha$ . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia infliksymabu 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 infliksymabu 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 infliksymabem 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 (patrz punkty 4.5 i 4.6 ChPL).

W podgrupie 90 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów uczestniczących w badaniu ASPIRE 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 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 infliksymabem, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieotrzymujących leczenia anty-TNF.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



#### 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 infliksymabem.

#### Ekspozycja niemowlęcia w okresie życia płodowego

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 narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab (patrz punkt 4.6 ChPL).

#### Ekspozycja niemowlęcia karmionego piersią

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkt 4.6 ChPL).

#### Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

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 infliksymabem.

#### Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF $\alpha$  wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego infliksymabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie infliksymabem (patrz punkt 4.8 ChPL).

#### Zdarzenia 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 Guillaina-Barrégo. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymabem.

#### 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 dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – infliksymab

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 (patrz punkt 4.8). 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, w tym infliksymabem, (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  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 infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem (patrz punkt 4.8 ChPL).

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8 ChPL). 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 infliksymabem, 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 wskazują, 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 dla każdego pacjenta wynikające z kontynuowania leczenia powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

Niewydolność serca

Infliksymab 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 (patrz punkty 4.3 i 4.8 ChPL) nie wolno kontynuować leczenia infliksymabem.

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 dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymabem.

Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia infliksymabem 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 wystąpienie 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 (patrz punkt 4.8 ChPL).

*Dzieci i młodzież**Zakażenia*

W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8 ChPL).

*Szczepienia*

Zaleca się, aby dzieci przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem 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 (patrz punkty 4.5 i 4.6 ChPL).

*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  $\leq 18$  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.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – infliksymab

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu 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 infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych infliksymabem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Produkt leczniczy Flixabi jest jednak rozcieńczony w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6 ChPL).

Leczenie produktem leczniczym Flixabi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, tłuszczowego zapalenia stawów lub tłuszczycy. Produkt leczniczy Flixabi należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Flixabi powinny być wykonywane przez doświadczonego personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Flixabi powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta.

W czasie leczenia produktem leczniczym Flixabi dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

## Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### 10.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlegają następujące produkty lecznicze: Flixabi, Remsima oraz Zessly. Finansowanie obejmuje także leczenie chorych na ZZSK (produkty lecznicze Flixabi i Zessly).

Tabela 39. Obecny sposób finansowania komparatorów – infliksymab (MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku   | Zawartość opakowania | Grupa limitowa                    | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|----------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Infliximabum      | Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.              | 1050.3, blokery TNF - infliksimab | 939,60              | 986,58              | 782,46                       | <1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.55.                       | Bezpłatny          | 0                                  |
| Infliximabum      | Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.              | 1050.3, blokery TNF - infliksimab | 745,20              | 782,46              | 782,46                       | <1>B.32.; <2>B.55.   | Bezpłatny          | 0                                  |
| Infliximabum      | 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                                  |

B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”;

B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”;

B.35 „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”;

B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”;

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- 
- B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”;  
B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 10.8 Opis komparatora – sekukinumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Cosentyx z dnia 24 czerwca 2022 r. (*ChPL Cosentyx 2022*).

Tabela 40. Opis komparatora – sekukinumab.

| Opis komparatora – sekukinumab  |   |
|---|---|
| <p><b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>                        | <p>Novartis Europharm Limited<br/>Vista Building<br/>Elm Park, Merrion Road<br/>Dublin 4<br/>Irlandia</p>   |
| <p><b>Zagadnienia rejestracyjnej</b></p> <p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/14/980/001</li> <li>• EU/1/14/980/002</li> <li>• EU/1/14/980/003</li> <li>• EU/1/14/980/004</li> <li>• EU/1/14/980/005</li> <li>• EU/1/14/980/006</li> <li>• EU/1/14/980/007</li> <li>• EU/1/14/980/008</li> <li>• EU/1/14/980/009</li> <li>• EU/1/14/980/010</li> <li>• EU/1/14/980/011</li> <li>• EU/1/14/980/012</li> <li>• EU/1/14/980/013</li> </ul> |
| <p><b>Daty</b></p> <p><b>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</b></p> | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 r.<br/>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019 r.</p>  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – sekukinumab

|   |   |
|---|---|
| Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 24 czerwca 2022 r.  |
| Grupa farmakoterapeutyczna  | Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny  |
| Kod ATC   | L04AC10   |
| Dostępne preparaty  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cosentyx 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</li> <li>• Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</li> <li>• Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</li> <li>• Cosentyx 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce*</li> <li>• Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</li> <li>• Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</li> </ul>  |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne                             | <b>Właściwości farmakodynamiczne</b>  |
|   | <u>Mechanizm działania</u><br>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ $\kappa$ , 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. |
|   | <u>Działanie farmakodynamiczne</u><br>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  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



## Opis komparatora – sekukinumab

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

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 osiągniany 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 dożylniej 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.

Eliminacja

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – sekukinumab

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 nieliniowość

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 wahaających 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  $\geq 65$  lat i n=7 w wieku  $\geq 75$  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  $\geq 25$  i  $< 50$  kg  $\pm$  SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło  $19,8 \pm 6,96$   $\mu\text{g/ml}$  (n=24) po 75 mg sekukinumabu u pacjentów o masie ciała  $\geq 50$  kg średnie stężenie minimalne  $\pm$  wynosiło  $27,3 \pm 10,1$   $\mu\text{g/ml}$  (n=36). Średnie  $\pm$  SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym u pacjentów ważących  $< 25$  kg (n=8) wyniosło  $32,6 \pm 10,8$   $\mu\text{g/ml}$  w tygodniu 24 po dawce 75 mg.

**Spondyloartropatia osiowa (ang. *axial spondyloarthritis*, axSpA)**

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. *ankylosing spondylitis*, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

## Wskazanie

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – sekukinumab

|   |   |
|---|---|
| Dawkowanie i sposób podawania                                   | <p>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.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><i>Spondyloartropatia osiowa (axSpA)</i></p> <p><i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)</i></p> <p>Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)</i></p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 6 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat w innych wskazaniach. Dane nie są dostępne.</p> |
| Przeciwwskazania  | <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi. Strzykawki lub wstrzykiwacza nie należy wstrząsać.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów lub opiekunów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podawania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL</li> <li>• Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> </ul>   |
| Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zakażenia</u></p>  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### Opis komparatora – sekukinumab

Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab zaobserwowano 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 (patrz punkt 4.8 ChPL). 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 tuszycza zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjentolat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8 ChPL). 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.

#### 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 (patrz punkt 4.8 ChPL). 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. Osoby z wrażliwością na lateks - tylko Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce i 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Zdejmowany kapturek igły ampułko-strzykawki z produktem leczniczym Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań i wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie produktu leczniczego Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce i produktu leczniczego Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

#### 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.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – sekukinumab

|   |  |
|---|--|
| <b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b> | <p><u>Jednoczesne leczenie immunosupresyjne</u></p> <p>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 (patrz także punkt 4.5 ChPL).</p> <p>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.</p> |
|---|--|

\* postać niezarejestrowana do stosowania u chorych na ZZSK.

### 10.8.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Cosentyx. Finansowanie obejmuje także leczenie chorych na ZZSK.

Tabela 41. Obecny sposób finansowania komparatorów – sekukinumab (MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                  | Zawartość opakowania   | Grupa limitowa      | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Sekukinumab       | Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml | 2 amp.-strz.; 2 wstrz. | 1180.0, Sekukinumab | 4464,99             | 4688,24             | 4688,24                      | <1>B.35.; <2>B.36.; <3>B.47.; <4>B.82.   | Bezpłatny          | 0                                  |

B.35 „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”;

B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”

B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”;

B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 10.9 Opis komparatora – iksekizumab

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

Tabela 42. Opis komparatora – iksekizumab.

| Opis komparatora – iksekizumab |  |
|--------------------------------|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej     | <p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>   |
| Daty                           | <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> |
| Grupa farmakoterapeutyczna     |  |
| Kod ATC                        |  |
| Dostępne preparaty             |  |

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlandia.

- EU/1/15/1085/001
- EU/1/15/1085/002
- EU/1/15/1085/003
- EU/1/15/1085/004
- EU/1/15/1085/005
- EU/1/15/1085/006

Data wydania pierwszego pozwolenia: 25 kwietnia 2016 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020 r.

9 lutego 2022 r.

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny,

L04AC13

- Taltz 80 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – iksekizumab

|   |  |
|---|--|
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | <p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (&lt; 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>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.</p> <p>Wykazano, że Taltz zmniejsza (w ciągu 1 tygodnia terapii) stężenie białka C-reaktywnego, czyli markera odczynu zapalnego.</p> |
|   | <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>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<sub>max</sub>) po podaniu dawki początkowej wynoszącej 160 mg wyniosło 19,9 (8,15) µg/ml.</p> <p>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<sub>max,ss</sub> i C<sub>trough,ss</sub> wynoszą 21,5 (9,16) µg/ml oraz 5,23 (3,19) µg/ml.</p> <p>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<sub>max,ss</sub> i C<sub>trough,ss</sub> wynoszą 14,6 (6,04) µg/ml oraz 1,87 (1,30) µg/ml.</p> <p>Średnia biodostępność iksekizumabu po podaniu podskórnym wyniosła w różnych analizach od 54% do 90%.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Na podstawie danych z analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że średnia całkowita objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 7,11 L.</p> <p><u>Metabolizm</u></p>  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## Opis komparatora – iksekizumab

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  $\geq$  65 lat i n = 12 w wieku  $\geq$  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.

Dzieci i młodzież

Dzieciom 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  $3,8 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml oraz  $3,9 \pm 2,4$   $\mu$ g/ml po 12 tygodniach.

## Wskazanie

**Spondyloartropatia osiowa**

**Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)**

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



| Opis komparatora – iksekizumab   |  |
|--|--|
| <p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p> <p><b>Przeciwwskazania</b></p> | <p>Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna.</p> <p>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.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa (ze zmianami radiograficznymi i bez zmian radiograficznych)</u></p> <p>Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie (dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1).</p> <p>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</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i></p> <p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p>Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz w tej grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie podskórne.</p> <p>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 łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką.</p> <p>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. Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania i w instrukcji użytkowania.</p> <p>Dawki mniejsze niż 80 mg, które wymagają przygotowania, powinny być podawane wyłącznie przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego.</p> <p>Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Znaczące klinicznie aktywne infekcje (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4 ChPL).</li> </ul> |
|  | <p>Xeljanz (tofacytynib)</p>   |

## Opis komparatora – iksekizumab

|   |  |
|---|--|
|   | <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>Leczenie produktem Taltz wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania takich zakażeń, jak infekcje górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>   |
| <p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> | <p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nieswoiste zapalenie jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)</u></p> <p>Zgłaszano przypadki wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit podczas stosowania iksekizumabu (patrz punkt 4.8 ChPL). Nie zaleca się stosowania iksekizumabu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy nieswoistego zapalenia jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącego nieswoistego zapalenia jelit, stosowanie iksekizumabu należy przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>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 niezawierające żywych drobnoustrojów (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>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”.</p> |
| <p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>  | <p>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.</p>   |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

### 10.9.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Taltz. Finansowanie nie obejmuje leczenia chorych na ZZSK.

Tabela 43. Obecny sposób finansowania komparatorów – iksekizumab (MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku   | Zawartość opakowania | Grupa limitowa     | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Ikekizumabum      | Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml  | 2 wstrzykiwacze 1 ml | 1184.0, Ikekizumab | 9280,85             | 9744,89             | 9744,89                      | <1>B.35.; <2>B.36.; <3>B.47.; <4>B.82.   | Bezpłatny          | 0                                  |
| B.35              | „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”;                       |                      |                    |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.36              | „Leczenie chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”                                  |                      |                    |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.47              | „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”;  |                      |                    |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| B.82              | „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”. |                      |                    |                     |                     |                              |  |                    |                                    |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 10.10 Leki refundowane w Polsce w leczeniu ZZSK

Tabela 44. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ZZSK w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022).

| Substancja czynna    | Nazwa, postać i dawka leku                                  | Zawartość opakowania                                       | Grupa limitowa                  | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość 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                                  |
| Adalimumabum         | 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                                  |
| Adalimumabum         | 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                                  |
| Certolizumabum pegol | Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w                            | 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                                  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku   | Zawartość opakowania   | Grupa limitowa                     | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|--|------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
|                   | amp.-strz., 200 mg/ml  |  |                                    |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| Etanerceptum      | 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                                  |
| Etanerceptum      | 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                                  |
| Etanerceptum      | 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                                  |
| Etanerceptum      | 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                                  |
| Golimumabum       | 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                                  |
| Infliximabum      | Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg           | 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.; <5>B.47.; <6>B.55.                       | bezpłatny          | 0                                  |
| Infliximabum      | Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg            | 1 fiol.  | 1050.3, blokery TNF-infliximab     | 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                                  |
| Ixekizumabum      | Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml  | 2 wstrzykiwacze 1 ml   | 1184.0, Iksekizumab                | 9280,85             | 9744,89             | 9744,89                      | <1>B.35.; <2>B.36.; <3>B.47.; <4>B.82.   | bezpłatny          | 0                                  |

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                  | Zawartość opakowania   | Grupa limitowa       | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Sekukinumab       | Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml | 2 amp.-strz.; 2 wstrz. | 1180.0, Sekukinumab  | 4421,37             | 4642,44             | 4642,44                      | <1>B.35.; <2>B.36.; <3>B.47.; <4>B.82.   | bezpłatny          | 0                                  |
| Upadacitinibum    | Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg   | 28 szt.                | 1244.0, Upadacitinib | 3341,52             | 3508,60             | 3508,60                      | B.33.; B.35.; B.36.  | bezpłatny          | 0                                  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 10.11 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 45. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022).

| ŚWIADCZENIOBIORCY   | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE   | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU  |
|---|---|---|
| <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></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 pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,</p> <p>c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej</p> | <p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab i upadacynyb należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacynybem- 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 anti-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 upadacynybem;</p> <p>15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>16) EKG z opisem;</p> <p>17) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroilitis umożliwiające</p> |

Xeljanz (tofacynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| ŚWIADCZENIOBIORCY   | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE   | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|---|--|
| <p>lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia;</p> <p>3) aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:</p> <p>a) wartość BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math>, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>b) ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>c) 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>4) w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną;</p> <p>5) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne lub upadacytynibem.</p> | <p>rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) Monitorowanie terapii- po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) i 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AlAT;</p> <p>f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem</p> <p>oraz</p> <p>dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnym 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> |  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



| ŚWIADCZENIOBIORCY  | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU  |
|--|---|---|
| <p><b>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b></p> <p>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/ASAS.</p> <p><b>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o <math>50\%</math> lub <math>\geq 1,1</math> jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;</li> <li>2) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI <math>&lt; 3</math> albo ASDAS <math>&lt; 1,3</math>.</li> </ol> <p><b>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą</li> </ol> <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> </ol> <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;</li> </ol> </li> </ol> |   | <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| ŚWIADCZENIOBIORCY  | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|--|---|--|
| <p>2) w ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż sześciu leków, w tym pięciu leków biologicznych i upadacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane;</p> <p>3) w ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie;</p> <p>4) kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p> |   |  |
| <p><b>5. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;</p> <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;</p> <p>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.</p>   |   |  |
| <p><b>6. Czas leczenia w programie</b></p> <p>1) kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie;</p> <p>2) w przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku;</p>   |   |  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| ŚWIADCZENIOBIORCY   | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|---|--|
| <p>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 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe;</p> <p>4) pacjenci z sacroilitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.</p> |   |  |
| <p><b>7. Kryteria ponownego włączenia do programu</b></p>   |   |  |
| <p>1) pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub upadacytynibu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji;</p> <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</p>  |   |  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|-------------------|---|--|
|-------------------|---|--|

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.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

## 10.12 Wnioskowany program lekowy

Tabela 46. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| [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] |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| [REDACTED] |  |  |
|------------|--|--|
| [REDACTED] |  |  |
| [REDACTED] |  |  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



| [REDACTED] |  |  |
|------------|--|--|
| [REDACTED] |  |  |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca



## 10.13 Skale i kwestionariusze

### 10.13.1 *The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwreumatyczne opracowane przez *The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* oceniające poprawę w zakresie aktywności choroby zostały opracowane w 2009 r. Podstawę stanowi ocena czterech podstawowych domen:

- wynik funkcjonalności ocenianej za pomocą narzędzia BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*);
- ocenie bólu kręgosłupa w skali numerycznej (NRS, z ang. *Numerical Rating Scale*) lub wizualnej skali analogowej (VAS, z ang. *Visual Analogue Scale*); ocenie poddaje się nocny ból kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia i ból kręgosłupa ogółem;
- wynik oceny ruchomości kręgosłupa; wykonuje się ocenę rozszerzania klatki piersiowej, zmodyfikowany test Schobera (pomiar i ocena ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa), pomiar odległości potylicy-ściana, ruchomość miednicy, ocenę bocznego zgięcia kręgosłupa lub BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*);
- całościowej ocenie pacjenta (z ang. *Patient Global Assessment of Disease*), w skali NRS lub VAS w ciągu ostatniego tygodnia (*Landewé 2015*).

Na ich podstawie możliwe jest wyróżnienie następujących punktów końcowych: ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, częściowej remisji wg ASAS (*Sieper 2009, Landewé 2015*), które ocenia się z wykorzystaniem powyższych domen oraz poprzez dodanie kolejnych składowych oceny.

Tabela 47. Sposób oceny punktów końcowych wyznaczanych wg narzędzia opracowanego przez *The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* (*Sieper 2009, Landewé 2015, Deodhar 2021*).

| Punkt końcowy | Sposób oceny  | Definicja   |
|---------------|---|---|
| ASAS40        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena czterech domen: całościowej ocenie pacjenta, bólu kręgosłupa, wynik funkcjonalności (ocenianej za pomocą BASFI) i punktacja zapalenia (średnia ocena punktowa pytania 5 i 6 kwestionariusza BASDAI)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa w zakresie aktywności choroby o <math>\geq 40\%</math> oraz bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 2</math> jednostki (zakres od 0 do 10) w o <math>\geq 3</math> z 4 domen i brak pogorszenia w pozostałych dziedzinach</li> </ul>                        |
| ASAS20        |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa o <math>\geq 20\%</math> i bezwzględna poprawa względem wartości początkowej o <math>\geq 1</math> jednostkę (zakres od 0 do 10) w <math>\geq 3</math> z 4 domen oraz brak pogorszenia o <math>\geq 20\%</math> i o <math>\geq 1</math> jednostkę w pozostałych dziedzinach</li> </ul> |

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

| Punkt końcowy          | Sposób oceny   | Definicja   |
|------------------------|--|---|
| częściowa remisja ASAS |  | • osiągnięcie wyniku $\leq 2$ (w skali od 0 do 10) w każdej z domen |
| ASAS 5/6               | • ocena sześciu domen: całościowej ocenie pacjenta, bólu kręgosłupa, wynik funkcjonalności, punktacja zapalenia, CRP i ruchomość kręgosłupa (oceniana przez boczne zgięcie kręgosłupa) | • poprawa o $\geq 20\%$ w $\geq 5$ z 6 domen                        |

### 10.13.2 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), która składa się z 5 domen: całkowity ból pleców, całościowa ocena pacjenta (z ang. *Patient Global Assessment of Disease*), ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i hsCRP [mg/l]. Im niższą wartość w skali ASDAS osiąga pacjent tym mniejsza aktywność choroby i skuteczniejsze jest zastosowane leczenie. Zgodnie z konsensusem ASAS zdefiniowano cztery stany aktywności choroby:

- choroba nieaktywna – ASDAS  $< 1,3$ ;
- niska aktywność choroby – ASDAS w zakresie  $\geq 1,3$  i  $< 2,1$ ;
- wysoka aktywność choroby – ASDAS w zakresie  $\geq 2,1$  i  $\leq 3,5$ ;
- bardzo wysoka aktywność choroby – ASDAS  $> 3,5$  (Landewé 2015).

Zmiana wartości w skali ASDAS względem wartości początkowych pozwala na wyznaczenie:

- odsetka chorych osiągających klinicznie istotną poprawę – zmianę wyniku ASDAS  $\geq 1,1$  względem wartości początkowej;
- odsetka chorych osiągający znaczną poprawę – zmianę wyniku ASDAS  $\geq 2,0$  względem wartości początkowej (Deodhar 2021).

Na podstawie uzyskiwanych wyników można wyznaczyć wartość ASDAS<sub>CRP</sub>, którą należy obliczyć w następujący sposób:  $0,121 \times \text{całkowity ból pleców} + 0,058 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,110 \times \text{całłościowa ocena pacjenta} + 0,073 \times \text{ból i obrzęk obwodowy} \times 0,579 \times \ln(\text{CRP mg/l} + 1)$ . Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej (Landewé 2015).

### 10.13.3 Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)

Narzędzie *Bath AS Disease Activity Index* (BASDAI) to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia pięciu głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniastych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie). Ostateczny wynik BASDAI jest obliczany przez zsumowanie pierwszych czterech pytań i średniej z dwóch ostatnich pytań i podzielenie uzyskanego wyniku przez pięć. Wynik ten mieści się w zakresie od 0 (brak aktywności choroby) do 10 (bardzo aktywna choroba) (Landewé 2015).

W badaniach klinicznych oceniana jest zmiana względem wartości początkowej w wyniku kwestionariusza BASDAI – zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. Ocena BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia (AWA Taltz 2021).

Najmniejsza klinicznie istotna zmiana obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako 2 jednostki (w skali od 0 do 10) BASDAI (AWA Taltz 2021).

#### 10.13.4 Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

Indeks BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 to nieograniczona ruchomość, a 10 to duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa (Sieper 2009): odległość tragus-ściana, skłon do przodu, rotacja szyi, zgięcie boczne kręgosłupa, odległość międzykostkowa.

Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.

#### 10.13.5 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; w skali od 0 do 10 punktów lub cm) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności) (Sieper 2009).

Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).

### 10.13.6 Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)

Wskaźnik MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych w spondyloartropatii. Wskaźnik MASES oceniany jest w 13-punktowej skali. Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia (*Heuft-Dorenbosch 2003*). Trzydzieści miejsc (prawe i lewe) zostanie ocenionych pod kątem tkliwości: chrząstko-żebrowe 1 (prawe i lewe), chrząstko-żebrowe 7 (prawe i lewe), kręgosłup biodrowy przedni górny (prawy i lewy), grzbiet biodrowy (prawy i lewy), kręgosłup biodrowy tylny (prawa i lewa), wyrostek kolczysty w okolicy L5 i proksymalne przyczepienie ścięgna Achillesa (prawe i lewe). Punktacja w każdym miejscu będzie wynosić 0 za brak czułości lub 1 za czułość (*Deodhar 2021*).

### 10.13.7 Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPAARC)

Skala *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPAARC) służy do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego: ocena stawów krzyżowo-biodrowych (SI) i kręgosłupa (sześć najczęściej dotkniętych jednostek kręgosłupa). Ocenia się obecność zapalenia w 16 różnych miejscach (*Zahiroglu 2014*). Zakres punktowy kwestionariusza to 0-108 dla oceny kręgosłupa i 0-72 dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych (*Maksymowych 2012*).

Wyższy wynik odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę.

**Minimalna istotna zmiana** (MIC, z ang. *Minimally Important Changes*) dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych:  $\geq 2$ , a dla oceny kręgosłupa:  $\geq 5$  (*Maksymowych 2018*).

**Remisja MRI wg SPAARC:** wynik oceny stawów krzyżowo-biodrowych  $< 2$  i oceny kręgosłupa  $< 5$  (*Maksymowych 2018*).

### 10.13.8 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)

Skala FACIT-F składa się ona z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak” a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów (*Chandran 2007*).

Wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia.

### 10.13.9 Short Form – 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQoL. Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (z ang. *physical functioning*, PF), rola ograniczeń fizycznych (z ang. *role functioning*, RF), ból fizyczny/ból ciała (z ang. *bodily pain*, BP), ogólne zdrowie (z ang. *general health*, GH), witalność (z ang. *vitality*, VT), funkcjonowanie społeczne (z ang. *social functioning*, SF), rola ograniczeń emocjonalnych (z ang. *emotional role functioning*, RE) i zdrowie psychiczne (z ang. *mental health*, MH). Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, RF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (z ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (z ang. *mental component summary*, MCS) (*Ware 2001*).

Kwestionariusz został opracowany również w wersji polskiej (*Tylka 2009*).

Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

### 10.13.10 Kwestionariusz EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu (*Walters 2005*).

Minimalna istotna różnica (z ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (*Walters 2005*).

Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (*Golicki 2010*).

Dodatkowo, wyniki z pięciu domen można wykorzystać do obliczenia pojedynczej wartości wskaźnika, znanej również jako wskaźnik użyteczności. Ważność i wiarygodność EuroQol 3 Levels EQ-5D-3L została potwierdzona w wielu stanach chorobowych, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ponadto „Twój własny stan zdrowia dzisiaj” (EQ-VAS) rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta, rejestrowany będzie wynik w zakresie od 0 do 100 mm, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia w dniu dzisiejszym (*Deodhar 2021*).

### 10.13.11 *Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)*

Kwestionariusz ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) służy do oceny jakości życia pacjentów z ZZSK. Składa się on z 18 pytań zamkniętych, za które przyznaje się oceny: można odpowiedzieć „tak” – 1 punkt lub „nie” – 0 punktów. Wynik uzyskiwany przez chorego zawiera się w skali od 0 do 18.

Wyższy wynik kwestionariusz ASQoL wskazuje na gorszą jakość życia.

### 10.13.12 *Work Productivity & Activity Impairment Questionnaire: Spondyloarthritis (WPAI)*

Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Aktywności (WPAI): 6-elementowy kwestionariusz specyficzny dla ZZSK, który daje cztery rodzaje wyników: absenteizm (nieobecność – czas nieobecności w szkole/pracy), prezenteizm (obniżona produktywność w pracy/szkole), utrata wydajności/produktywności pracy i upośledzenie/pogorszenie aktywności.

Wyniki WPAI są wyrażone jako procenty utraty wartości, przy czym wyższe liczby wskazują na większe upośledzenie i mniejszą produktywność. Ten kwestionariusz powinien zostać wypełniony przez pacjenta przed wykonaniem jakichkolwiek zabiegów podczas wizyty, jeśli to możliwe (*van der Heijde 2017*).



## 10.14 Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autor       | Udział w opracowaniu raportu  |
|-------------|---|
| [REDAKCYJA] | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny   |
| [REDAKCYJA] | oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia |
| [REDAKCYJA] | opis problemu decyzyjnego   |
| [REDAKCYJA] | oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia  |
| [REDAKCYJA] | oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia  |

## Spis Tabel

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....   | 16 |
| Tabela 2. Objawy ZZSK ( <i>Zimmermann-Górska 2021</i> ). ....   | 18 |
| Tabela 3. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa ( <i>Wiland 2012, Zimmermann-Górska 2021</i> ). ....  | 20 |
| Tabela 4. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii wg ASAS z 2010 r. ( <i>Zimmermann-Górska 2021</i> ). ....  | 20 |
| Tabela 5. Definicje cech spondyloartropatii wg ASAS z 2010 r. ( <i>Zimmermann-Górska 2021</i> ).....  | 21 |
| Tabela 6. Badania pomocnicze przeprowadzane w trakcie rozpoznawania ZZSK ( <i>Zimmermann-Górska 2021</i> ). ....  | 22 |
| Tabela 7. Wskaźniki zachorowalności i zapadalności na ZZSK w poszczególnych regionach świata ( <i>EPAR Xeljanz 2021</i> ). ....   | 24 |
| Tabela 8. Dane literaturowe dotyczące zachorowalności na ZZSK w Polsce. ....  | 25 |
| Tabela 9. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zachorowalności i zapadalności na ZZSK w Polsce ( <i>AWA Rinvoq 2021, AWA Taltz 2021</i> ). ....  | 26 |
| Tabela 10. Leki stosowane w terapii ZZSK ( <i>Zimmermann-Górska 2021</i> ).....   | 28 |
| Tabela 11. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ZZSK u chorych po niepowodzeniu terapii.....  | 37 |
| Tabela 12. Kryteria aktywnej i ciężkiej postaci ZZSK wg zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego (załącznik B.36 do <i>MZ 21/06/2022</i> ).....   | 39 |
| Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: M45 ( <i>ZUS 2022</i> ).....   | 43 |
| Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: M45 ( <i>ZUS 2022</i> ). ....  | 43 |
| Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: M45 ( <i>ZUS 2022</i> ). ....  | 44 |
| Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: M45 ( <i>ZUS 2022</i> ). ....  | 45 |
| Tabela 17. Koszty leczenia lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów ( <i>NFZ 2022</i> ). ....   | 46 |
| Tabela 18. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.36. ....  | 52 |
| Tabela 19. Prognozowane średnioroczne liczby pacjentów z ZZSK pozostających na leczeniu w programie B.36. ....  | 53 |
| Tabela 20. Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacetynyb).....  | 55 |
| Tabela 21. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji. ....   | 70 |
| Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu ZZSK.....  | 72 |
| Tabela 23. Kryteria rejestracyjne i refundacyjne leków objętych programem lekowym „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, leków z pozytywną oceną AOTMiT dot. włączenia do omawianego programu lekowego oraz tofacetynybu. .... | 75 |

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 24. Dawkowanie leków objętych programem lekowym „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, leków z pozytywną oceną AOTMiT dot. włączenia do omawianego programu lekowego oraz tofacytynibu. .... | 76  |
| Tabela 25. Kryteria PICOS. ....  | 82  |
| Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)</i> i <i>European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)</i> . ....   | 87  |
| Tabela 27. Klasyfikacja siły rekomendacji i jakości dowodów w wytycznych <i>American College of Rheumatology (ACR)</i> , <i>Spondylitis Association of America (SAA)</i> i <i>Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)</i> . ....                  | 87  |
| Tabela 28. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych <i>French Society of Rheumatology (SFR)</i> . ....   | 88  |
| Tabela 29. Opis komparatora – upadacytynib. ....   | 89  |
| Tabela 30. Opis komparatora – adalimumab. ....   | 97  |
| Tabela 31. Obecny sposób finansowania komparatorów – adalimumab (MZ 21/06/2022). ....  | 109 |
| Tabela 32. Opis komparatora – certolizumab pegol. ....   | 111 |
| Tabela 33. Obecny sposób finansowania komparatorów – certolizumab pegol (MZ 21/06/2022). ....  | 120 |
| Tabela 34. Opis komparatora – etanercept. ....   | 121 |
| Tabela 35. Obecny sposób finansowania komparatorów – etanercept (MZ 21/06/2022). ....  | 131 |
| Tabela 36. Opis komparatora – golimumab. ....  | 133 |
| Tabela 37. Obecny sposób finansowania komparatorów – golimumab (MZ 21/06/2022). ....   | 143 |
| Tabela 38. Opis komparatora – infliksymab. ....  | 145 |
| Tabela 39. Obecny sposób finansowania komparatorów – infliksymab (MZ 21/06/2022). ....   | 157 |
| Tabela 40. Opis komparatora – sekukinumab. ....  | 159 |
| Tabela 41. Obecny sposób finansowania komparatorów – sekukinumab (MZ 21/06/2022). ....   | 165 |
| Tabela 42. Opis komparatora – iksekizumab. ....  | 166 |
| Tabela 43. Obecny sposób finansowania komparatorów – iksekizumab (MZ 21/06/2022). ....   | 171 |
| Tabela 44. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ZZSK w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022). ....              | 172 |
| Tabela 45. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” (załącznik B.36 do MZ 21/06/2022). ....  | 175 |
| Tabela 46. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”. ....   | 181 |
| Tabela 47. Sposób oceny punktów końcowych wyznaczanych wg narzędzia opracowanego przez <i>The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)</i> (Sieper 2009, Landewé 2015, Deodhar 2021). ....   | 187 |

## Spis Wykresów

|  |    |
|--|----|
| Wykres 1. Dynamika włączania chorych do programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” w 2021 r. .... | 27 |
| Wykres 2. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z ZZSK. ....   | 51 |
| Wykres 3. Ekstrapolacja danych historycznych z protokołów ZKSLB – trend logarytmiczny. ....  | 52 |

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 112/2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Zlecenie 112/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7471-112-2021-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 76/2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Zlecenie 76/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7390-76-2021-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- AOTMiT 255/2019 RPT** Sulfasalazyna we wskazaniu: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr.: OT.4320.30.2019. Data ukończenia: 30 października 2019 r.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/255/RPT/OT.4320.30.2019\\_Sulfasalazyna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/255/RPT/OT.4320.30.2019_Sulfasalazyna.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 01.02.2022 r.
- AWA 2021 Rinvoq** Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.25.2021. Data ukończenia: 24 czerwca 2021 r. Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/076/AWA/76\\_AWA\\_OT.4231.25.2021\\_Rinvoq\\_ZZSK\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/076/AWA/76_AWA_OT.4231.25.2021_Rinvoq_ZZSK_BIP.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- AWA Taltz 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.37.2021. Data ukończenia: 30 września 2021 r. Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/112/AWA/112\\_AWA\\_4231\\_37\\_2021\\_Taltz\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/112/AWA/112_AWA_4231_37_2021_Taltz_BIP_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- AWMSG 2021** AWMSG. Tofacitinib (Xeljanz®). Indication: Treatment of ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Date of issue: 09/12/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tofacitinib-xeljanz4/>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- 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):936-9.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- ChPL Amgevita 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita - EMEA/H/C/004212 - R/0029 z dnia 17.12.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Benepali** Charakterystyka Produktu Leczniczego Benepali - EMEA/H/C/004007 - IB/0061/G z dnia 28.05.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benepali>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Cimzia 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia - EMEA/H/C/001037 - II/0098 z dnia 03.12.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Cosentyx 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx - EMEA/H/C/003729 - II/0079 z dnia 24.06.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Enbrel 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel - EMEA/H/C/000262 - II/0246 z dnia 16.06.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Erelzi 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi - EMEA/H/C/004192 - IB/0035/G z dnia 10.06.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erelzi>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Flixabi 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixabi - EMEA/H/C/004020 - IA/0073 z dnia 09.02.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flixabi>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Humira 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira - EMEA/H/C/000481 - IA/0211/G z dnia 14.09.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Hyrimoz 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz - EMEA/H/C/004320 - IB/0033 z dnia 03.03.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyrimoz>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Idacio 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Idacio - EMEA/H/C/004475 - IB/0011/G z dnia 10.08.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idacio>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- ChPL Remicade 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade - EMEA/H/C/000240 - II/0227 z dnia 18.10.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Rinvoq 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq - EMEA/H/C/004760 - PSUSA/00010823/202108 z dnia 08.06.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Simponi 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi - EMEA/H/C/000992 - P46/037 z dnia 09.11.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Taltz 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz - EMEA/H/C/003943 - II/0045/G z dnia 09.02.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Xeljanz 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz - EMEA/H/C/004214/II/0039 z dnia 28.06.2022 r. Dostęp on-line pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220624156091/anx\\_156091\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220624156091/anx_156091_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ChPL Zessly 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly - EMEA/H/C/004647 - IB/0021/G z dnia 22.12.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zessly>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- Cooksey 2015** Cooksey R, Husain MJ, Brophy S, Davies H, Rahman MA, Atkinson MD, Phillips CJ, Siebert S. The Cost of Ankylosing Spondylitis in the UK Using Linked Routine and Patient-Reported Survey Data. PLoS One. 2015;10(7):e0126105
- Deodhar 2021** Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde D. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2021;80(8):1004–13. Epub ahead of print.
- EMA 2018** EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis - Revision 1. First published: 31/10/2017. Last updated: 13/07/2018. Legal effective date: 01/05/2018. EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1 Corr.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis>  
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022 r.
- EMA 2022** EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders. EMA/71746/2022. 11 February 2022.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referals/janus-kinase-inhibitors-jaki>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- EPAR Xeljanz 2021** EMA. Assessment report. Xeljanz. EMA/CHMP/743175/2021. 14 October 2021. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-004214-ii-0035-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-004214-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- Fragoulis 2019** Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Suppl 1):i43-i54. doi: 10.1093/rheumatology/key276. PMID: 30806709; PMCID: PMC6390879.
- G-BA 2022** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/771/>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010;13(2):289-97.
- Gratacós 2018** Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, Muñoz Fernández S, Rosales-Alexander JL, Zarco Montejo P, Guerra Rodríguez M, Navarro Compán V. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(6):320-333.
- Haglund 2013** Haglund E, Bremander A, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF. Work productivity in a population-based cohort of patients with spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1708-14.
- 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 BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(2):313-316.
- Heuft-Dorenbosch 2003** Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, Dougados M, van der Heijde D. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Dostęp on-line pod adresem: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- ICD-10 2019** ICD-10 Version 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C94.2>  
Data ostatniego dostępu: 05.01.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A21-165] Tofacitinib (ankylosierende Spondylitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung: 15.03.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-165.html>



Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.

- Kawalec 2015** Kawalec P, Malinowski K. Disease activity, quality of life and indirect costs of reduced productivity at work, generated by Polish patients with ankylosing spondylitis. *Reumatologia* 2015; 53(6): 301–308.
- Korkosz 2014** Korkosz M. Skąd rozbieżność pomiędzy wynikami wskaźników ASDAS i BASDAI? Dostępne on-line: <https://www.mp.pl/reumatologia/ekspert/110315,skad-rozbieznosc-pomiedzy-wynikami-wskaznikow-asdas-i-basdai>. Data dostępu: 07.06.22.
- Landewé 2015** Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Jul;17(7):47.
- Law 2018** Law L, Beckman Rehnman J, Deminger A, Klingberg E, Jacobsson LTH, Forsblad-d'Elia H. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):284.
- Leverment 2017** Leverment S, Clarke E, Wadeley A, Sengupta R. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2017;37(2):257-271.
- Li 2020** Li Z, Khan M, van der Linden S, Villiger P, Baumberger H, Zandwijk H, Brown M, Khan M. Life Expectancy a Swiss Cohort of Patients with Ankylosing Spondylitis: A 35-Year Follow-up Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). Dostępne online pod adresem: <https://acrabstracts.org/abstract/life-expectancy-a-swiss-cohort-of-patients-with-ankylosing-spondylitis-a-35-year-follow-up-study/>.
- Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- López-Medina 2018** López-Medina C, Garrido-Castro JL, Castro-Jiménez J, González-Navas C, Calvo-Gutiérrez J, Castro-Villegas MC, Ortega-Castro R, Escudero-Contreras A, Font-Ugalde P, Collantes-Estévez E. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clin Rheumatol.* 2018;37(6):1581-1588.
- Maksymowych 2012** Maksymowych WP, Lambert RG, Brown LS, Pangan AL. Defining the Minimally Important Change for the SpondyloArthritis Research Consortium of Canada Spine and Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging Indices for Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2012 Aug;39(8):1666-74.
- Malinowski 2015** Malinowski K, Kawalec P. The Association between Disease Activity and Quality of Life among Patients with Ankylosing Spondylitis in Polish Population. *Value In Health* 2015; 18: A335–A766.
- 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.

- NCPE 2022** NCPE. Tofacitinib (Xeljanz®) for ankylosing spondylitis. HTA ID: 22005. Rapid review completed: 08/03/2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/tofacitinib-xeljanz-for-ankylosing-spondylitis-hta-id-22005/>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- NFZ 2022** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- NICE 2022** NICE. Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis [ID3865]. In development [GID-TA10771]. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10771>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- Park 2020** Park JY, Howren AM, Zusman EZ, Esdaile JM, De Vera MA. The incidence of depression and anxiety in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Rheumatol. 2020;4:12.
- PTR 2022** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 31.01.2022 r. dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi. Data publikacji: 31 stycznia 2022 r. Dostęp on-line 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: 06.07.2022 r.
- PTR 2022a** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi. Data publikacji: 05 maja 2022 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-dot-dostepnosci-innowacyjnych-terapii-dla-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- PTR 2022b** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. poszerzenia dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych od 1 lipca 2022 r. Data publikacji: 22 czerwca 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-dot-poszerzenia-dostepu-do-innowacyjnych-terapii-w-chorobach-reumatycznych-od-1-lipca-2022-r>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- Rynek Zdrowia 2022** Reumatologia. MZ analizuje wnioski o refundację w programach lekowych - oto jakich leków i wskazań dotyczą. Rynek Zdrowia 3 stycznia 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Reumatologia-MZ-analizuje-wnioski-o-refundacje-w-programach-lekowych-oto-jakich-lekow-i-wskazan-doty-cza,228295,1011.html>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- 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 Suppl 2:ii1-44.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca

- SMC 2022** SMC. Tofacitinib (Xeljanz). SMC ID: SMC2463.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-as-full-smc2463/>  
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022 r.
- Stajszczyk 2021** Stajszczyk M, Batko B, Brzosko M, Jeka S, Korkosz M, Kucharz EJ, Leszczyński P, Świerkot J, Wiland P, Samborski W. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, 2021, DOI: 10.5603/FR.2021.000
- Śliwczyński 2015** Śliwczyński A, Raciborski F, Kłak A, Brzozowska M, Czeleko T, Kwiatkowska B, Jędrzejczyk T, Marczak M. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. *Rheumatol Int.* 2015 Aug;35(8):1361-7.
- Tłustochowicz 2020** Tłustochowicz M, Brzozowska M, Wierzba W, Raciborski F, Kwiatkowska B, Tłustochowicz W, Jacyna A, Marczak M, Kisiel B, Śliwczyński A. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatol Int.* 2020;40(2):323-330.
- Tylka 2009** Tylka J, Piotrowicz K. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1166-1169.
- Tymms 2022** Tymms K, Butcher BE, Sletten TL, Smith T, O'Sullivan C, Littlejohn G, Sadler R, Tronnberg R, Griffiths H; OPAL consortium. Prevalence of sleep disturbance and the association between poor disease control in people with ankylosing spondylitis within the Australian clinical setting (ASLEEP study): a real-world observational study using the OPAL dataset. *Clin Rheumatol.* 2022;41(4):1105-1114.
- 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-Compán 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.
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1523-32.
- 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.
- Ware 2001** Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3130-9.
- Wendling 2022** Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, Prati C, Molto A, Goupille P, Dernis E, Saraux A, Ruysse-Witrant A, Lukas C, Miceli-Richard C, Hudry C, Richette P, Breban M, Gossec L, Dougados M, Claudepierre P. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2022 Jan 14:105344.

- Wiland 2012** Wiland P. Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa? *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2012; 2: 115-119.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.czytelniamedyczna.pl/3954,czy-jestesmy-w-stanie-wczesniej-rozpoznawac-zeszywniajace-zapalenie-stawow-kregoslupa.html>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- Yang 2016** Yang X, Fan D, Xia Q, Wang M, Zhang X, Li X, Cai G, Wang L, Xin L, Xu S, Pan F. The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res.* 2016;25(11):2711-2723.
- Zahiroglu 2014** Zahiroglu Y, Ulus Y, Akyol Y, Tander B, Durmus D, Bilgici A, Kuru O. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index in Turkish patients with ankylosing spondylitis: relationship with disease activity and quality of life. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(2):173-80.
- Zimmermann-Górska 2021** Zimmermann-Górska I. 1. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. W: *Interna Szczeklika. VII. Choroby reumatyczne. E. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 2125-2131.
- ZK 148/2021** Protokół Nr 148 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 15 grudnia 2021 roku. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html>  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.
- ZUS 2022** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>.  
Data ostatniego dostępu: 06.07.2022 r.