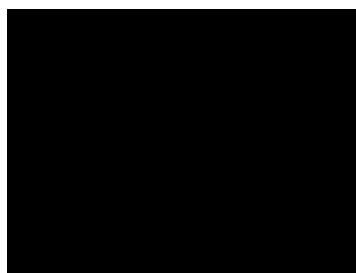




**FILGOTYNIB (JYSELECA®)
STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, luty-marzec 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	5
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	19
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW	19
2.3. ROZPOZNAWANIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW	21
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW	23
2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW	32
2.5.1. REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW – EPIDEMIOLOGIA NA ŚWIECIE I W POLSCE	32
2.5.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW	35
2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW	38
2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW	43
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines)	47
3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW	57
4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	58
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	63
6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	69
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW	71
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	71
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	80
8. BIBLIOGRAFIA	95
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	105
10. ANEKS	107
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO JYSELECA®	107
10.2. CHARAKTERYSTYKI KOMPARATORÓW	113
10.3. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE WYKORZYSTANIA LEKÓW Z PROGRAMU LEKOWEGO B.33	184
10.4. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	187

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
ACPA	ang. <i>Anti-citrullinated protein antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (przeciwciała antycytrulinowe)
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> ; Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20/50/70	Kryteria odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i> , oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%
ANC	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bDMARD(s)	ang. <i>Biologic disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Biologiczne lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CADHT	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> ; Kliniczny wskaźnik aktywności choroby
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
csDMARDs	ang. <i>Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Konwencjonalne syntetyczne lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne
DAS	ang. <i>Disease activity score</i> ; Wskaźnik aktywności choroby
DAS28	ang. <i>Disease activity score in 28 joints</i> Wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów
DMARD (s)	ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
EBM	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
ESR	ang. <i>Erythrocyte sedimentation rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów (dczyn Biernackiego; OB)
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
IL-1	Interleukina-1
IL-6	Interleukina-6
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> Kinazy Janusowe
G-Ba	Niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Wyjaśnienie
MDHAQ	ang. <i>Multidimensional health assessment questionnaire</i> ; Wielowymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Badanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	Metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PF	ang. <i>Physical functioning</i> ; Funkcjonowanie fizyczne
RCT	ang. <i>Randomized controlled trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RF	ang. <i>Rheumatoid factor</i> ; Czynnik reumatoidalny
RTG	Badanie rentgenowskie
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów ang. <i>Rheumatoid arthritis</i>
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> ; Uproszczony indeks aktywności choroby
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey 36-item</i> ; Krótki, 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockia Agencja Oceny Technologii Medycznych
tsDMARD(s)	ang. <i>Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Celowane syntetyczne lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
TNF	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa

DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 [53]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 [53]
Technologia opcjonalna	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Program lekowy	Program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu ustawy.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego, jak również określenie zakresu i kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg, tabletki powlekane) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy;
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF-alfa (czynnika martwicy nowotworu-alfa) lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (kinaz Janusowych).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach zmodyfikowanego (o kryteria włączenia dla filgotynibu) programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [1].

Schemat PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) określony na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS):

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy;
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK.

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): stosowanie filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca® w postaci tabletek powlekanych 200 mg), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [2] oraz proponowanym programem lekowym [1],

(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*):

- w ramach I linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (jako podstawowe komparatory) a także adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab i tocilizumab (jako dodatkowe opcje terapeutyczne do porównania z filgotynibem);
- w ramach II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib (jako podstawowe komparatory) oraz adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab, tocilizumab i rytuksymab (jako dodatkowe opcje terapeutyczne do porównania z filgotynibem).

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie)

- w zakresie skuteczności klinicznej: ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami *American College of Rheumatology* (ACR) lub *European League Against Rheumatism* (EULAR), remisja choroby, ocena zmiany aktywności choroby za pomocą DAS (ang. *Disease activity score*), DAS28, SDAI (ang. *Simplified disease activity index*), CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*); ocena funkcji/zdolności funkcjonalnych pacjenta; radiograficzna ocena uszkodzenia stawów np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde; ocena poziomu markerów stanu zapalnego w tym m.in.: poziomu białka C-reaktywnego (CRP), szybkości sedymentacji erytrocytów (ESR czyli OB), ocena liczby obrzękniętych, tkliwych stawów; ocena czasu trwania porannej sztywności stawów; ocena możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków; ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (w tym nasilenia bólu);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia

zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, ang. *rheumatoid arthritis, RA*) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującym się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, z towarzyszącą często wielogodzinną poranną sztywnością stawów a także występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzących do niepełnosprawności i zwiększających ryzyko przedwczesnego zgonu. Przebieg RZS może być bardzo różny, od postaci łagodnych, w których następują długotrwałe remisje i powolna destrukcja stawów, do postaci bardzo ciężkich, agresywnych, opornych na leczenie [3], [10], [11], [14], [15].

Etiologia RZS nie jest dotychczas wystarczająco poznana, a w patogenezie tego schorzenia rolę odgrywają interakcje między czynnikami genetycznymi, infekcyjnymi i środowiskowymi. To ostatecznie wyzwała przewlekłą odpowiedź zapalną, która jest skierowana głównie na tkankę maziową stawów i obejmuje złożone szlaki sygnałowe, w tym z udziałem kinaz Janusowych (JAK) [3], [6], [7], [8].

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na kryteriach EULAR (ang. *European League Against Rheumatism*)/ACR (ang. *American College of Rheumatology*) z 2010 roku [3], [13], w których ocenia się w skali punktowej zajęcie stawów, wyniki badań serologicznych, poziom markerów ostrej fazy oraz czas trwania choroby; **wynik wynoszący co najmniej 6 punktów oznacza pewne rozpoznanie RZS.**

Przebieg naturalny RZS jest zróżnicowany pod względem dynamiki postępu zmian destrukcyjnych a także czasu w jakim dochodzi do niepełnosprawności. Postępujący przebieg choroby (z postępującą destrukcją stawów) z okresami zaostrzeń i względnych remisji jest obserwowany najczęściej, bo o około 70% pacjentów [3]. W przypadku >70% pacjentów z aktywnym seropozytywnym RZS (tj. obecność czynnika reumatoidalnego [RF] w surowicy i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom [ACPA]), obejmującym wiele stawów w ciągu kilku lat dochodzi do ich znacznego uszkodzenia [3]. **Choroba ta prowadzi do niepełnosprawności; szacuje się, że około 40% pacjentów z RZS będzie miało niepełnosprawność funkcjonalną wpływającą na zdolność do pracy i wykonywania codziennych czynności w ciągu dziesięciu lat od postawienia diagnozy [16]. Z badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2009–2010 w Polsce wśród 1000 osób na RZS, z 50 losowo wybranych poradni reumatologicznych w kraju wynika, że 53% chorych na RZS ma orzeczenie niepełnosprawności.** Wśród nich 35% (19% wszystkich respondentów) posiadało orzeczenie potwierdzające znaczną niepełnosprawność, podczas gdy 64% (33% wszystkich respondentów) miało umiarkowany/lekki stopień niepełnosprawności [14], [17]. **Ponadto reumatoidalne zapalenie stawów powoduje skrócenie życia** w tym również w związku z licznymi schorzeniami współistniejącymi, które po 5 latach choroby występują nawet u 94% pacjentów [14]. **Choroba może negatywnie wpływać na następujące aspekty jakości życia: fizyczny, emocjonalny, społeczny, bólowy oraz a także na codzienne funkcjonowanie chorych.** W przebiegu RZS chorzy doświadczają dolegliwości bólowych stawów, co utrudnia codzienną aktywność w tym wykonywanie podstawowych czynności takich jak np. poruszanie się mycie, ubieranie, sprząatanie. Z czasem, wraz z postępowaniem choroby pacjenci wymagają pomocy osób trzecich. **Jakość życia pacjentów z RZS uzależniona jest od głównie zaawansowania choroby (nasilenia patologicznych zmian), z najniższym poziomem jakości życia obserwowanym u pacjentów z IV stopniem zmian wg Steinbrockera [18].**

Reumatoidalne zapalenie stawów jest najczęstszą przewlekłą reumatyczną chorobą zapalną [5] i częściej dotyka kobiety, w porównaniu do mężczyzn [3]. **Częstość występowania RZS w Polsce, w zależności od źródła szacowana jest na 0,3 [35]-0,9% [34], a średnia roczna zapadalność na RZS szacowana jest na 27,5 na 100 000 mieszkańców [14].** Wysoka częstość występowania powoduje, że schorzenie to generuje wysokie obciążenie społeczne i ekonomiczne, wynikające między innymi z ograniczenia możliwości pracy zarobkowej chorego i jego najbliższych, a równocześnie zwiększa koszty związane z leczeniem i niepełnosprawnością chorego. **W celu zmniejszenia kosztów społeczno-ekonomicznych choroby niezbędna jest**

wczesna diagnoza i wprowadzenie odpowiedniego leczenia w celu uzyskania remisji [17]. Oprócz wysokich kosztów bezpośrednich, RZS generuje także wysokie koszty pośrednie, wynikające z niezdolności do pracy czy przedwczesnego zgonu; wydatki te mogą przewyższać koszty bezpośrednie [37]. Co istotne, analizy ekonomiczne z wielu krajów europejskich wykazały zmniejszenie kosztów bezpośrednich takich jak leki, hospitalizacje pacjenta i leczenie operacyjne przy wczesnym wykryciu tej choroby i włączeniu skutecznego leczenia. Osiągnięcie remisji choroby pozwala na istotną redukcję obciążenia ekonomicznego. Ponadto wczesne rozpoznanie i leczenie RZS umożliwia dłuższe utrzymanie chorych na rynku pracy. Według badań światowych, w przypadku zbyt późnego rozpoznania i leczenia po 5 latach choroby pracuje 50% chorych a po 10 tylko 20% [14]. Stąd też, dostępność skutecznych terapii pozwalających na relatywnie szybkie uzyskanie remisji, z zachowaniem możliwie największego poziomu funkcjonalności chorych jest kluczowe, nie tylko ze względu na dobro pacjentów, ale także zmniejszenie obciążenia ekonomicznego i społecznego.

Głównymi celami leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów są: łagodzenie bólu i kontrola stanu zapalnego, zachowanie funkcji stawów i poprawa jakości życia, przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie a także minimalizowanie ogólnoustrojowych powikłań i leczenie chorób współistniejących [3], [10], [40]. **Za kluczowe uważa się jak najszybsze opanowanie stanu zapalnego, tj. osiągnięcie remisji choroby, a w przypadku osób, u których uzyskanie remisji jest nieosiągalne – małej [niskiej] aktywności choroby [3].**

Terapię RZS należy wdrożyć niezwłocznie po rozpoznaniu; standardowe leczenie RZS rozpoczynane jest od stosowania konwencjonalnych syntetycznych DMARDs (csDMARDs) – w pierwszej kolejności metotreksatu, który w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie można zastąpić innym konwencjonalnym syntetycznym DMARDs - leflunomidem, sulfasalazyną czy lekiem antymalarycznym [3], [20], [40], [44]-[47]. Dalsze linie leczenia obejmują kojarzenie csDMARDs, lub dodanie biologicznych DMARDs (bDMARDs; abataceptu, rytuksymabu, tocilizumabu, adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, sarilumabu) bądź celowanych syntetycznych DMARDs (tsDMARDs; inhibitorów JAK - baricytynibu, tofacytynibu czy **wymienianych w najnowszych wytycznych – filgotynibu** lub upadacytynibu). Jeśli leczenie bDMARD lub tsDMARD nie powiodło się, należy rozważyć leczenie innym preparatem z grupy bDMARD lub tsDMARD; jeśli terapia jednym inhibitorem TNF nie powiodła się, można zastosować lek o innym mechanizmie działania lub drugi inhibitor TNF [3], [20], [40], [44]-[47].

Aktualnie w Polsce pacjenci z RZS, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs mogą otrzymać terapie bDMARDs (adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem pegol, infliksymabem, golimumabem oraz tocilizumabem, rytusymabem) oraz tsDMARDs (inhibitorami JAK - tofacytynibem i baricytynibem) w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [41].

Dostęp do skutecznej terapii wywołującej również szybką odpowiedź na leczenie jest niezwykle istotny przede wszystkim ze względu na konieczność zapobiegania długotrwałym skutkom chorób reumatycznych, takich jak RZS. Ponadto w związku ze złożonym patomechanizmem i zróżnicowanym obrazem klinicznym RZS oraz osobniczo zmienną odpowiedzią i tolerancją leczenia, wciąż **istnieje potrzeba nowych terapii o różnym mechanizmie działania** [65], szczególnie, że z czasem trwania leczenia dostępnymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów może dochodzić do utraty odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitorów TNF (m.in. z powodu wytworzenia przeciwciał przeciwko leкови) czy wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych [66], [67]. **Dostęp do wielu inhibitorów JAK może pozwolić w ramach indywidualizacji postępowania na znalezienie optymalnej terapii dla danego pacjenta. Personalizacja i dostęp do różnorodnych form terapii są kluczowe, ze względu na fakt, iż w przypadku chorób reumatycznych (w tym RZS), zbyt późne lub niewłaściwie dobrane leczenie prowadzić może do poważnego, często nieodwracalnego, upośledzenia sprawności.**

Filgotynib jest konkurencyjnym względem adenozynotrójfosforanu (ATP) oraz **odwracalnym, wysoce selektywnym inhibitorem rodziny JAK (JAKi)**. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Filgotynib moduluje te

ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosforylacji ani aktywacji STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano > 5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach in vitro, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1 [2].

W badaniach III fazy w wyniku zastosowania filgotynibu u pacjentów z RZS i niepowodzeniu terapii DMARDs, **wykazano znaczną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej oraz co najmniej porównywalną poprawę względem adalimumabu dla klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR, obniżenie aktywności choroby mierzonej za pomocą DAS, jak również zahamowaniem strukturalnego uszkodzenia stawów w badaniach radiologicznych.** Ponadto w długoterminowym otwartym badaniu fazy II o akronimie DARWIN 3 obserwowano ciągle i trwale odpowiedzi na leczenie, w tym odpowiedzi ACR20/50/70, które utrzymywały się przez maksymalnie 3 lata u pacjentów, którzy otrzymali filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) [2]. Do najczęściej notowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem filgotynibu (mogących wystąpić u 1 na 10 pacjentów) należały: nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych i zawroty głowy [2].

Na uwagę zasługuje także dogodna, doustna forma podania leku, w postaci tabletek powlekanych, przyjmowanych raz na dobę (w porównaniu do tofacytynibu stosowanego 2x dobę czy leków biologicznych, które stosowane są w postaci wstrzyknięć podskórnych czy podań dożylnych). Do innych zalet filgotynibu należy ponadto:

- **krótszy okres półtrwania w porównaniu z lekami biologicznymi - możliwość szybkiego przerwania leczenia w razie konieczności, np. u pacjentów wymagających czasowego wstrzymania terapii z powodu operacji;**
- **długoterminowe działanie leku - w przypadku terapii biologicznej koniec skuteczności leku biologicznego tłumaczy się powstaniem autooprzeciwciał oraz/i tworzeniem alternatywnych ścieżek procesu zapalnego;**
- **niższa immunogenność - leki niebędące białkami mają mniejszy potencjał tworzenia przeciwciał, a także reakcji nadwrażliwości;**
- **możliwość stosowania w monoterapii, w sytuacji występowania przeciwwskazań do stosowania terapii skojarzonej z MTX lub występowania schorzeń współistniejących [20], [55].**

Biorąc pod uwagę, że filgotynib cechuje się dobrą skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, refundacja tego leku jako kolejnego inhibitora JAK do terapii RZS rozszerzy gamę dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów i pozwoli na zindywidualizowany dobór leczenia.

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla filgotynibu w analizowanym wskazaniu wybrano:

- **jako główne komparatory w ramach I linii leczenia w programie lekowym B.33 - inne inhibitory JAK tj. tofacytynib, baricytynib i prawdopodobnie refundowany w przyszłości upadacytynib; jako dodatkowe opcje terapeutyczne do porównania – refundowane leki o innym mechanizmie działania niż filgotynib tj. adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, infliksymab i tocilizumab;**
- **jako główne komparatory w ramach II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym B.3 3 - inne inhibitory JAK tj. tofacytynib, baricytynib i prawdopodobnie refundowany w przyszłości upadacytynib; jako dodatkowe opcja terapeutyczna do porównania – refundowane leki o innym mechanizmie działania niż filgotynib tj. adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, infliksymab, tocilizumab i rytuksymab.**

Pozytywne rekomendacje dotyczące zastosowania filgotynibu (Jyseleca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS wydały, jak do tej pory (luty 2022), brytyjska agencja NICE [127], szkocka SMC [137], francuska HAS [166] (ale jedynie dla kobiet) oraz niemiecka G-Ba [189]. Walijska Agencja AWMSG nie przeprowadzała własnej oceny filgotynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [151].

Polska AOTMiT oraz pozostałe rozpatrywane światowe agencje HTA tj. australijska PBAC, kanadyjska CADTH oraz szwedzka SBU nie oceniały dotychczas zasadności finansowania filgotynibu w RZS.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg, tabletki powlekane) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy;
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK [1].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.33 [1] „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób jego finansowania ze środków publicznych.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Jyseleca®, filgotynib) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),

- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Filgotynib (produkt leczniczy Jyseleca®), zgodnie z zapisami z Charakterystyki Produktu Leczniczego [2] zarejestrowany jest w dwóch wskazaniach:

- w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny (wskazanie niestanowiące przedmiotu wniosku).

Analizowaną populację [1] **zawężono** względem zarejestrowanego wskazania do pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło **niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi**, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub **po niepowodzeniu terapii metotreksatem** w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów **z występowaniem czynników złej prognozy** zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR **z dużą aktywnością choroby**, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:

- wartość DAS28 (ang. *Disease activity score in 28 joints*; wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów) – większa niż 5,1

albo

- wartość DAS (ang. *Disease activity score*; wskaźnik aktywności choroby) – większa niż 3,7

albo

- wartość SDAI (ang.) – większa niż 26.

Ponadto założono możliwość stosowania filgotynibu u pacjentów z niepowodzeniem leczenia jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub baricytynibem lub tofacytynibem (tj. innymi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) [1].

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia filgotynibem (Jyseleca®) w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.33. zostało przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.33. dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [1].

Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego Sekcja - reumatoidalne zapalenie stawów
1. Kryteria kwalifikacji
<p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR:</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none">– wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo– wartość DAS – większa niż 3,7 albo– wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none">– z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub– z RZS z wtórną amyloidozą lub– z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem, lub filgotynibem u których:</p> <ul style="list-style-type: none">– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa. <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none">– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą

**Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego
Sekcja - reumatoidalne zapalenie stawów**

- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL
lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).
Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.
- 4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
 - a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tofacytynibem lub baricytynibem **lub filgotynibem**, u których:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą
lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL
lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);
b) rytuksymabem, u których:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą
lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL
lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).
Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.
- 5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
 - a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem **lub filgotynibem**, u których:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą
lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL
lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).
- 6) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
 - a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub baricytynibem **lub filgotynibem**, u których:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą
lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL
lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).
Kwalifikacja do terapii tofacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego Sekcja - reumatoidalne zapalenie stawów

- 7) Do terapii baricytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
- a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub **filgotynibem**, u których:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Kwalifikacja do terapii baricytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.
- 8) Do terapii **filgotynibem** kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:
- a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub baricytynibem, u których:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Kwalifikacja do terapii filgotynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.
- 9) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż **ośmiu leków**, w tym pięciu leków biologicznych, baricytynibu, tofacytynibu i filgotynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.
- 10) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
- 11) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.
- 12) 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 lub tofacytynibu lub baricytynibem lub **filgotynibem** w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.
- 13) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie

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

3. Czas leczenia w programie

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.

4. Kryteria wyłączenia z programu

**Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego
Sekcja - reumatoidalne zapalenie stawów**

- 1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo filgotynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, albo SDAI ≤ 26 ;
- 2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu albo filgotynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11 . Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 $\leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, albo SDAI $\leq 3,3$;
- 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;
- 4) 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;
- 5) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.

5. Kryteria ponownego włączenia do programu

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu lub filgotynibu, zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu lub filgotynibu, nastąpił wzrost wartości:
 - a) DAS 28 powyżej 3,2
albo
 - b) DAS powyżej 2,4
albo
 - c) SDAI powyżej 11.
- 3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

Dawkowanie

- 1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib, tofacytynib i filgotynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.
 - 2) Zmiana postaci doustnej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.
 - 3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.
- W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib oraz filgotynib mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. *American College of Rheumatology*); DAS – wynik aktywności choroby (ang. *Disease activity score*); DAS 28 - wynik aktywności choroby dla 28 stawów (ang. *Disease activity score 28*); EULAR – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi (ang. *European League Against Rheumatism*), SDAI – uproszczony indeks aktywności choroby (ang. *Simplified disease activity index*).

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, ang. *rheumatoid arthritis*, RA) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Schorzenie to charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, a także występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzących do niepełnosprawności i zwiększających ryzyko przedwczesnego zgonu [3]. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje RZS pod kodami M05-M06 [4] [Tabela 2].

Tabela 2. Klasyfikacja reumatoidalnego zapalenia stawów wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [4].

Kod ICD-10	Opis
M05	Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów
M05.0	Zespół Felty'ego
M05.1	Reumatoidalna choroba płuc
M05.2	Reumatoidalne zapalenie naczyń
M05.3	Reumatoidalne zapalenie stawów z zajęciem innych narządów i układów
M05.8	Inne serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów
M05.9	Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów, nieokreślone
M06	Inne reumatoidalne zapalenia stawów
M06.0	Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów
M06.1	Choroba Still'a u osoby dorosłej
M06.2	Reumatoidalne zapalenie kaletki maziowej
M06.3	Guzek reumatoidalny
M06.4	Zapalenie wielu stawów
M06.8	Inne określone reumatoidalne zapalenie stawów
M06.9	Reumatoidalne zapalenie stawów, nieokreślone

Reumatoidalne zapalenie stawów jest najczęstszą przewlekłą reumatyczną chorobą zapalną [5] i częściej dotyka kobiety niż mężczyzn [3]. Przebieg RZS może być bardzo różny, od postaci łagodnych, w których następują długotrwałe remisje i powolna destrukcja stawów, do postaci bardzo ciężkich, agresywnych, opornych na leczenie [3].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Etiologia RZS nie jest dotychczas wystarczająco poznana, jednakże uważa się, że patogenezie tego schorzenia rolę odgrywają interakcje między czynnikami genetycznymi, infekcyjnymi i środowiskowymi. To ostatecznie wyzwała przewlekłą odpowiedź zapalną, która jest skierowana głównie na tkankę maziową stawów i obejmuje złożone szlaki sygnałowe, w tym obejmujące kinazy Janusowe (JAK) [3], [6], [7], [8].

Połączenie czynników genetycznych i środowiskowych, a także modyfikacji epigenetycznych i potranslacyjnych rozpoczyna kaskadę zapalną, która prowadzi do początkowej przedklinicznej patogenezę RZS. Zapalenie w tkance maziowej występuje w wyniku aktywacji i naciekania komórek zapalnych (np. limfocytów B i T, makrofagów i neutrofilii) oraz kaskad cząsteczek sygnałowych z udziałem cytokin (np. interleukiny [IL]-1 i IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu [TNF]).

Kaskady prozapalne są aktywowane przez cztery szlaki sygnałowe z udziałem kinaz tyrozynowych:

- szlak przetworników sygnału JAK i aktywatorów transkrypcji (STAT);
- szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK);
- szlak czynnika jądrowego kappa-wzmacniacza łańcucha lekkiego aktywowanych komórek B (NFκB);
- kaskada kinazy tyrozynowej śledzionowej (Syk).

Przewlekłe aktywowany stan immunologiczny, w którym pośredniczy sygnalizacja kinazowa i uwalnianie cytokin prozapalnych, ostatecznie prowadzi do uszkodzenia i zniszczenia stawów, będącym główną cechą RZS. Biorąc pod uwagę znaczenie kinaz tyrozynowych w tym procesie, zwłaszcza czterech białek JAK, w leczeniu RZS znajdują zastosowania inhibitory kinaz, przy czym obecnie opracowywanych jest więcej opcji leczenia ukierunkowanych na te szlaki [3], [6], [7], [8].

Wiele czynników genetycznych i środowiskowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia RZS. Spośród nich najsilniejsze powiązania zaobserwowano z płcią żeńską, rodzinną historią występowania RZS, czynnikiem genetycznym zwanym „wspólnym epitopem” oraz z narażeniem na dym tytoniowy. Istotną rolę mogą odgrywać również czynniki infekcyjne (zakażenie wirusowe, mykoplazmatyczne czy bakteryjne) czy zapalenie błony śluzowej [3], [9].

Czynniki ryzyka wystąpienia RZS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Czynniki ryzyka wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów [3], [9].

Czynniki genetyczne	Czynniki środowiskowe
<p>Szacuje się, że odpowiadają ze około 60% przypadków wystąpienia RZS</p> <p>Główne regiony genetyczne związane z ryzykiem wystąpienia RZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - regiony MHC kodujące białka HLA wspólnie określane jako „wspólne epitopy”, gdzie największe ryzyko wiąże się z aminokwasami w pozycjach 70 i 71; - białkowa fosfataza tyrozynowa, niereceptorowa typu 22 (PTPN22); - receptor dla interleukiny-6 (IL-6); - czynnik 1 związany z receptorem czynnika martwicy nowotworu (TRAF1/C5); - przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 4 (STAT4); - ceiminaza peptydyloargininowa 4 (PADI4); - receptor Fc gamma (FCGR); - CD40, CC chemokinowy ligand 21 (CCL21), CC chemokinowy receptor 6 (CCR6); - zmiany metylacji DNA 	<p>Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju RZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - płeć żeńska; - ekspozycja na dym tytoniowy; - narażenie zawodowe na pył (krzemionkowy); - zanieczyszczenie powietrza; - wysokie spożycie sodu, czerwonego mięsa i żelaza; - niskie spożycie i poziom witaminy D <p>Czynniki obniżające ryzyko rozwoju RZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - spożywanie ryb i kwasów tłuszczowych Omega-3; - umiarkowane spożycie alkoholu; - zdrowa dieta; - stosowanie statyn; - stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych/zastępczej terapii hormonalnej

HLA – ludzkie antygeny leukocytarne (ang. *human leukocyte antigen*); MHC - główny układ zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*).

2.3. ROZPOZNAWANIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIE STAWÓW

RZS należy podejrzewać u pacjentów z zapaleniem wielostawowym. Wstępna ocena takich pacjentów wymaga dokładnego wywiadu, badania fizykalnego i wybranych badań laboratoryjnych w celu zidentyfikowania cech charakterystycznych dla RZS [3], [10].

Do ustalenia rozpoznania niezbędny jest szereg badań w tym:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe - przy podejrzeniu RZS należy ocenić liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, która wiąże się z destrukcją stawów;
- badania laboratoryjne w tym: odczyn Biernackiego (OB, ESR – wskaźnik opadania erytrocytów), poziom białka c-reaktywnego (CRP), oznaczenie czynnika reumatoidalnego (RF), przeciwciał antycytrulinowych (ACPA), przeciwciał przeciwjądrowych, morfologia krwi, oznaczenie poziomu aminotransferaz, protein w osoczu, badanie ogólne moczu, stężenie kwasu moczowego, kreatyniny i elektrolitów w surowicy, badanie płynu stawowego;
- badania obrazowe, w tym RTG zajętych stawów lub w przypadku prawidłowego obrazu - ultrasonografia (USG) stawów, badanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) i tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT), ponieważ pozwalają one wykryć zmiany w maziówce i obecność nadżerek na dużo wcześniejszym etapie choroby, w porównaniu do badania rentgenowskiego (RTG) [3], [11], [12].

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na kryteriach EULAR (ang. *European League Against Rheumatism*)/ACR (ang. *American College of Rheumatology*) z 2010 roku [3], [13], które zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 4. Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów wg EULAR/ACR [3], [13].

Kryteria rozpoznania	
Pacjenci, u których należy przeprowadzić ocenę w kierunku RZS, to osoby u których: 1) Występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej ≥ 1 stawu (obrząk) ^a ; 2) Zapalenie błony maziowej nie można lepiej wyjaśnić inną chorobą. Poniższe kryteria są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy. Ponadto jako chorych z RZS należy klasyfikować pacjentów z nadżerkami typowymi dla RZS ^b lub z długotrwałą chorobą (także nieaktywną [leczoną albo nieleczoną]), którzy wcześniej spełniali poniższe kryteria (o czym świadczą dane z historii choroby).	
Kryteria klasyfikacyjne RZS – dodać liczbę punktów z każdej kategorii tj. A-D; wynik wynoszący co najmniej 6 punktów oznacza pewne rozpoznanie RZS^c.	
A) Zajęcie stawów^d	
1 duży staw ^e	0 punktów
2-10 dużych stawów	1 punkt
1-3 małych stawów ^f (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 punkty
4-10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3 punkty
>10 stawów (w tym ≥ 1 mały staw) ^g	5 punktów
B) Serologia (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)^h	
RF i ACPA ujemne	0 punktów

Kryteria rozpoznania	
RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 punkty
RF lub ACPA	3 punkty
C) Wskaźniki ostrej fazy (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)	
Stężenie CRP w normie i OB (CSR) w normie	0 punktów
Stężenie CRP zwiększone lubi OB (CSR) przyspieszony	1 punkt
D) Czas trwania objawówⁱ	
<6 tygodni	0 punktów
≥6 tygodni	1 punkt

a) rozpoznanie różnicowe może obejmować takie choroby jak toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna; b) nadżerki (zdefiniowane jako przerwanie ciągłości warstwy korowej kości) uwidocznione w RTG rąk i stóp w ≥3 oddzielnych stawach spośród stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-paliczkowych, stawów nadgarstka (liczone jako 1 staw) oraz stawów śródstopno-paliczkowych; c) pacjentów z wynikiem <6 punktów nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełniać kryteria w późniejszym czasie. (niekoniecznie jednocześnie), podczas kolejnej oceny; d) zajęcia stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w trakcie badania; można je potwierdzić wykazując zapalenie błony maziowej za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego i stawu śródstopno-paliczkowego I (są one typowo zajęte w chorobie zwyrodnieniowej stawów); e) stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy; f) stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II-V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka; g) oprócz ≥1 małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże (np. skroniowo-żuchwowy, barkowo-obończykowy, mostkowo-obończykowy itd.); h) wynik „ujemny” oznacza wartości (wyrażone w jednostkach międzynarodowych [IU]) nieprzekraczające górnej granicy normy (GGN) dla danego testu w danym laboratorium; „niskie miano”=wartości przekraczające GGN ≤3-krotnie, „wysokie miano” =wartości przekraczające GGN >3-krotnie; h) podany przez pacjenta czas trwania przedmiotowych lub podmiotowych objawów zapalenia błony maziowej (np. ból, obrzęk, tkliwość stawów zajętych klinicznie w chwili oceny pacjenta (niezależnie od tego czy jest leczony).

ACPA - przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (przeciwciała antycytrulinowe); CRP – białko c-reaktywne; OB (CSR) – odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów); RF – czynnik reumatoidalny, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów.

W ramach rozpoznania ocenia się także: stadium choroby wg Steinbrockera, stopień sprawności fizycznej a także aktywność choroby [3].

Rozpoznanie różnicowe dla RZS

Każda postać zapalenia stawów, szczególnie obejmująca stawy rąk wymaga różnicowania z RZS [3].

Diagnostyka różnicowa zapalenia wielostawowego powinna uwzględniać:

- czas trwania objawów;
- wzór/sposób zajęcia stawów;
- obecność cech ogólnoustrojowych i/lub innych chorób [10].

Rozpoznanie różnicowe obejmują między innymi:

- łuszczycowe zapalenie stawów;
- chorobę zwyrodnieniową stawów;
- chorobę Stilla;
- zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- nadżerkowe zapalenie kości i stawów;
- dnę wielostawową;
- zapalenie stawów związane z infekcją;
- tocznia rumieniowatego układowego;

- mieszaną chorobę tkanki łącznej;
- zapalenie stawów w przebiegu chorób nowotworowych [3], [10].

2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne reumatoidalnego zapalenia stawów można podzielić na stawowe i pozastawowe. W przebiegu RZS występują charakterystyczne objawy, takie jak ból oraz symetryczne obrzęki drobnych stawów rąk i stóp z towarzyszącą często wielogodzinną poranną sztywnością stawów, będąca wynikiem gromadzenia się w nich podczas snu płynu obrzękowego. Opisywane zmiany w większości przypadków w pierwszej kolejności dotyczą stawów międzypaliczkowych bliższych i śródrečno-paliczkowych, jak również nadgarstków oraz stawów śródstopno-paliczkowych. Do zajęcia dużych stawów, takich jak kolanowe, łokciowe, skokowe oraz barkowe dochodzi zwykle później. Niespecyficzne objawy ogólnoustrojowe, takie jak gorączka, złe samopoczucie i utrata masy ciała, mogą poprzedzać jawne objawy stawów. W przypadku długotrwałej choroby i/lub jej ciężkiego przebiegu powstawać mogą zmiany pozastawowe, obejmujące układ krążenia, płuca, narząd wzroku, nerki, małe i średnie naczynia krwionośne oraz układ nerwowy [3], [10], [11], [14], [15].

Tabela 5. Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów [3].

Charakterystyczne objawy	Objawy ogólnoustrojowe	Zmiany w układzie ruchu	Zmiany pozastawowe
<ul style="list-style-type: none"> - ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej także dużych stawów (kolanowych, barkowych); - sztywność poranna stawów o różnym czasie trwania, zazwyczaj >1 godziny, spowodowana nagromadzeniem się płynu w zmienionych zapalnie tkankach w czasie snu 	<ul style="list-style-type: none"> - stany podgorączkowe; - bóle mięśni; - złe samopoczucie; - zmęczenie, zazwyczaj niewspółmierne do dolegliwości bólowych - brak apetytu, niewielka utrata masy ciała 	<ul style="list-style-type: none"> - zapalenie (zazwyczaj symetryczne) stawów, początkowo mniejszych stawów, a później również dużych stawów; - we wczesnym okresie choroby stwierdza się: bolesność stawu podczas ucisku, obrzęk stawu i tkanek okołostawowych, wysięk w stawie i niewielki wzrost ciepłoty; - zapaleniu stawów towarzyszy zapalenie pochewek ścięgnistych i kałek maziowych oraz zmiany w ścięgnach i więzadłach, prowadzące do uszkodzenia pozastawowego aparatu ruchu - charakterystyczny wygląd np. stawów rąk, deformacje stawowe w tym odchylenie łokciowe palców, palce w kształcie szyi łabędziej, obecność guzków reumatoidalnych 	<ul style="list-style-type: none"> - guzki reumatoidalne; - zmiany w układzie krążenia (zapalenie osierdzia, zmiany w mięśniu sercowym, zmiany zastawkowe, nadciśnienie płucne, miażdżyca i incydenty zakrzepowo-zatorowe); - zmiany płucne (zapalenie opłucnej, guzki reumatoidalne, zarostowe zapalenie oskrzelików i włóknienie płuc); - zmiany w narządzie wzroku (sucha, złuszczone zapalenie rogówki i spojówek, zapalenie twardówki i nadtwardówki); - zmiany w nerkach (śródmiaższowe lub odmiedniczkowe zapalenie nerek, amyloidoza wtórna); - zapalenie naczyń małych i średnich; - zmiany w układzie nerwowym (zespół cieśni nadgarstka, polineuropatia, ucisk korzeni nerwów rdzeniowych); - powiększenie śledziony; - powiększenie węzłów chłonnych

Według Steinbrockera w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów wyróżnia się cztery okresy kliniczne choroby: (I) wstępny, (II) zmian umiarkowanych, (III) zmian ciężkich, (IV) końcowy [3].

Tabela 6. Okresy reumatoidalnego zapalenia stawów wg Steinbrockera [3].

Okres choroby	Zmiany radiologiczne	Zanik mięśni	Zmiany okołostawowe	Zniekształcenia stawów	Usztywnienie stawów
I (wstępny)	Osteoporoza przystawowa	-	-	-	-
II (zmian umiarkowanych)	Jw.+zwężenie szpar stawowych, geody	W sąsiedztwie zajętych stawów	Guzki, zapalenie ścięgien	-	-
III (zmian ciężkich)	Jw. + nadżerki powierzchni stawowych	Uogólniony	Jw.	Podwichnięcia, ulnaryzacja, przeprost	-
IV (końcowy)	Jw.+zrosty włókniste lub kostne	Jw.	Jw.	jw.	tak

Jw. – jak wyżej.

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny reumatoidalnego zapalenia stawów jest zróżnicowany pod względem dynamiki postępu zmian destrukcyjnych a także czasu w jakim dochodzi do niepełnosprawności. Postępujący przebieg choroby (z postępującą destrukcją stawów) z okresami zaostrzeń i względnych remisji jest obserwowany najczęściej, bo o około 70% pacjentów [3]. W około 15% chorych obserwowany jest łagodny przebieg choroby, z umiarkowaną aktywnością, zajęciem kilku stawów, których destrukcja postępuje wolno. U niektórych pacjentów (około 10%) udaje się osiągnąć długotrwałe, nawet kilkuletnie remisje choroby. Do rzadkości należy epizodyczny lub samoograniczający się przebieg choroby. Samoistne remisje obserwowane są częściej u mężczyzn czy chorych w starszym wieku. W przypadku >70% pacjentów z aktywnym seropozytywnym RZS (tj. obecność RF w surowicy i/lub ACPA), obejmującym wiele stawów w ciągu kilku lat dochodzi do ich znacznego uszkodzenia [3].

Podczas zaostrzeń RZS dochodzi do nasilenia objawów klinicznych, zwiększenia liczby bolesnych/obrzękniętych stawów, wydłużeniem czasu trwania porannej sztywności stawów, narastającej niepełnosprawności, obniżeniem jakości życia oraz wzrostem poziomu markerów stanu zapalnego [3].

Szacuje się, że około 40% pacjentów z RZS będzie miało niepełnosprawność funkcjonalną wpływającą na zdolność do pracy i wykonywania codziennych czynności w ciągu dziesięciu lat od postawienia diagnozy [16]. Z badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2009–2010 w Polsce wśród 1000 osób na RZS, z 50 losowo wybranych poradni reumatologicznych w kraju, wynika, że 53% chorych na RZS ma orzeczenie niepełnosprawności. Wśród nich 35% (19% wszystkich respondentów) posiadało orzeczenie potwierdzające znaczną niepełnosprawność, podczas gdy 64% (33% wszystkich respondentów) miało umiarkowany/lekki stopień niepełnosprawności [14], [17].

Powikłania i choroby współistniejące

Powikłania RZS obejmują wiele układów narządów i wiadomo, że pogarszają wyniki kliniczne u pacjentów z RZS. Konieczne jest monitorowanie pacjentów pod kątem rozwoju powikłań i w razie konieczności szybka zmiana planów leczenia, jeśli ma to zastosowanie. U pacjentów z RZS występują częste nawracające poważne infekcje oportunistyczne, które uzasadniają wstrzymanie leczenia DMARD do czasu wyleczenia. Uważa się, że zwiększona częstość zakażeń u pacjentów z RZS jest spowodowana dysfunkcją układu odpornościowego wynikającą z samej choroby i jak i stosowanej terapii, w tym DMARDs [16].

Reumatoidalne zapalenie stawów powoduje skrócenie życia w tym również w związku z licznymi schorzeniami współistniejącymi, które po 5 latach choroby występują nawet u 94% pacjentów [14]. Częstość występowania chorób współistniejących na początku i po 5 latach trwania reumatoidalnego zapalenia stawów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Częstość występowania chorób współistniejących na początku i po 5 latach trwania reumatoidalnego zapalenia stawów [14].

Choroba współistniejąca	Występowanie na początku RZS (%)	Nowe choroby współistniejące po 5 latach trwania RZS	Choroby współistniejące ogółem po 5 latach trwania RZS (%)
Wszystkie choroby ogółem	53,2%	41,0%	94,2%
Nadciśnienie tętnicze	27,3%	15,1%	42,4%
Astma/przewlekła obturacyjna choroba płuc	13,0% (11,2%/4,1%)	2,4% (0,6%/1,8%)	15,4%
Choroby endokrynologiczne	19,2%	10,5%	29,7%
Cukrzyca	8,0%	3,3%	11,3%
Niedoczynność tarczycy	6,3%	1,9%	8,2%
Choroby tarczycy	10,4%	2,4%	12,8%
Osteoporoza	1,4%	3,7%	5,1%
Nadczynność przytarczyc	0,6%	0,6%	1,2%
Nowotwory	5,0%	7,6%	12,6%
Zawał serca	4,5%	4,3%	8,8%
Udar/niedokrwienie mózgu	3,9%	5,1%	9,0%

Związana z chorobą utrata jakości życia

Reumatoidalne zapalenie stawów, z uwagi na przewlekły charakter oddziałuje na wiele aspektów życia chorego jak i jego rodziny/opiekunów. Choroba może negatywnie wpływać na następujące aspekty jakości życia: fizyczny, emocjonalny, społeczny, bólowy oraz a także na codzienne funkcjonowanie chorych. W przebiegu RZS chorzy doświadczają z dolegliwości bólowych stawów, co utrudnia codzienną aktywność w tym wykonywanie podstawowych czynności takich jak np. poruszanie się mycie, ubieranie, sprząatanie. Z czasem, wraz z postępowaniem choroby pacjenci wymagają pomocy osób trzecich. Ponadto prawidłowe funkcjonowanie emocjonalne zakłócają objawy depresji, obniżony nastrój oraz podwyższone

napięcie emocjonalne, które mogą wynikać z uraty autonomii i samodzielności. Jakość życia pacjentów z RZS uzależniona jest od głównie zaawansowania choroby (nasilenia patologicznych zmian), z najniższym poziomem jakości życia obserwowanym u pacjentów z IV stopniem zmian wg Steinbrockera [18].

W badaniu ankietowym przeprowadzonym w Polsce od stycznia do lutego 2019 roku wśród 619 osób z RZS, 39% respondentów przyznało, że ból stawów jest dla nich bardzo dokuczliwy w codziennym życiu, a 34% jest on dokuczliwy w dużym lub raczej dużym stopniu. W kwestii wpływu ograniczenia sprawności w życiu codziennym, było ono uciążliwe w dużym stopniu dla 68% badanych, w tym u 31% w bardzo dużym stopniu. Sześciu na dziesięciu (59%) respondentów bało się, że wskutek choroby nie będą mogli podołać domowym i służbowym obowiązkom; w wyniku choroby chorzy najczęściej musieli zrezygnować ze swoich pasji – dotyczy to co drugiej (49%) badanej osoby oraz z uprawiania sportu – 41% ankietowanych. Ponadto choroba w znacznym stopniu wpływa na sferę emocjonalną - 49% respondentów wskazało, że ma stany depresyjne z powodu RZS, a ponad połowa (58%) odczuwa z powodu RZS częste chwile zwątpienia, a 60% miało z powodu choroby obniżony nastrój [19].

Dla wielu pacjentów z RZS kontrola bólu i zmęczenia, a także utrzymanie sprawności fizycznej i jakości życia ma kluczowe znaczenie. Aktualnie stosowane terapie często nie zapewniają zadowalającego poziomu funkcjonowania fizycznego [19], [57], [66]. Brak odpowiedniej odpowiedzi na leczenie może skutkować cierpieniem pacjentów z nieznosnym bólem i nieakceptowanym stopniem niepełnosprawności fizycznej.

Monitorowanie postępu choroby

Częstość wizyt kontrolnych należy dostosować do aktywności choroby i wyników leczenia pacjenta. W przypadku aktywnej choroby zaleca się częste monitorowanie (co 1–3 miesiące), szczególnie w początkowej fazie leczenia [3], [20], co czasu osiągnięcia remisji lub małej aktywności choroby. Następnie wizyty kontrolne mogą być rzadsze, np. co 6-12 miesięcy. Zaleca się stosowanie złożonych wskaźników do oceny aktywności choroby, zalecanych przez ACR/EULAR [3], [20]. W czasie leczenia niezbędne jest monitorowanie:

- aktywności choroby i stopnia uszkodzenia stawów;
- działań niepożądanych stosowanych leków;
- ryzyka sercowo-naczyniowego – co 5 lat, w zależności od chorób współistniejących [3].

Tabela 8. Zestawienie skal/parametrów/badań przydatnych w czasie monitorowania pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [3], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28].

Obszar oceny	Zastosowana skala	Zakresy norm
Ocena aktywności choroby i stopnia uszkodzenia stawów		
Aktywność RZS/odpowieź na leczenie	<p>DAS (ang. <i>Disease Activity Score; wskaźnik aktywności choroby</i>)</p> <p>w praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28 (liczonego dla 28 stawów); wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczbę obrzękniętych stawów 2) liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstka, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barku i kolanowe) 3) OB lub CRP 4) ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wzrokowej skali analogowej (VAS, 0–100) 	<p>Zakres możliwych wartości 0–9,4</p> <p><u>Ocena aktywności choroby:</u></p> <p><2,6 pkt – remisja</p> <p>≤3,2 – aktywność mała</p> <p>>3,2 i ≤5,1 – aktywność umiarkowana</p> <p>>5,1 – aktywność duża</p> <p><u>Ocena odpowiedzi na leczenie:</u></p> <p>– dobra – zmiana aktywności o ≥1,2 i aktywność mała</p> <p>– umiarkowana – zmiana o >0,6 i <1,2 i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 i aktywność duża lub umiarkowana</p> <p>– brak odpowiedzi – zmiana o <0,6 albo o <1,2 i aktywność duża</p>
	<p>SDAI (ang. <i>Simplified Disease Activity Index; uproszczony indeks aktywności choroby</i>)</p> <p>uwzględnia te same stawy co DAS28, ale nie wymaga kalkulatora</p> <p>wartość SDAI =</p> <p>liczba bolesnych stawów</p> <p>+ liczba obrzękniętych stawów</p> <p>+ ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0–10 cm)</p> <p>+ ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza wg skali VAS (0–10 cm)</p> <p>+ stężenie CRP (0,1–10 mg/dl)</p>	<p>Zakres możliwych wartości 0,1–86</p> <p><u>ocena aktywności choroby:</u></p> <p>≤3,3 – remisja</p> <p>≤11 – aktywność mała</p> <p>>11 i ≤26 – aktywność umiarkowana</p> <p>>26 – aktywność duża</p> <p><u>Ocena odpowiedzi na leczenie:</u></p> <p>– duża poprawa – zmiana o >21</p> <p>– poprawa umiarkowana – zmiana o 10–21</p> <p>– brak poprawy – zmiana o ≤9</p>
	<p>CDAI (ang. <i>Clinical Disease Activity Index; kliniczny wskaźnik aktywności choroby</i>)</p> <p>identyczny jak SDAI, poza tym, że nie uwzględnia CRP</p>	<p><u>Zakres możliwych wartości 0,1–76</u></p> <p><u>Ocena aktywności choroby:</u></p> <p>≤2,8 – remisja</p> <p>≤10 – aktywność mała</p> <p>>10 i ≤22 – aktywność umiarkowana</p> <p>>22 – aktywność duża</p>
	<p>Kryteria remisji wg ACR/EULAR</p> <p>Zalecane przez EULAR do oceny skuteczności leczenia w praktyce klinicznej</p>	<p><u>Spełnione wszystkie poniższe:</u></p> <p>– liczba bolesnych stawów ≤1</p> <p>– liczba obrzękniętych stawów ≤1</p> <p>– stężenie CRP (mg/dl) ≤1</p> <p>– ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0–10) ≤1 albo SDAI ≤3,3</p>
	<p>Kryteria odpowiedzi na leczenie wg ACR</p> <p>Kryteria oceny poprawy w chorobach reumatoidalnych (w oparciu o ocenę w reumatoidalnym zapaleniu stawów) uwzględniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczbę bolesnych stawów, - liczbę obrzękniętych stawów, - 5 wskaźników: <p>-- aktywność choroby oceniana przez lekarza (np. skala VAS),</p> <p>-- aktywność choroby oceniana przez pacjenta (np. skala VAS),</p>	<p>Poprawa ACR20 definiowana jest jako 20% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników.</p> <p>Poprawa ACR50 definiowana jest jako 50% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników.</p> <p>Poprawa ACR70 definiowana jest jako 70% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników.</p>

Obszar oceny	Zastosowana skala	Zakresy norm
	-- dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (np. skala VAS), -- ocena upośledzenia fizycznego dokonywana przez chorego na podstawie skali HAQ (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>), -- wartości wskaźników stanu zapalnego – ESR (OB) i stężenie CRP	
	Kryteria remisji wg Boolean	Kryteria remisji choroby wg Boolean zakładają wynik ≤ 1 w każdej z 4 poniższych miar: - SJC28 (liczba obrzękniętych stawów z 28 ocenianych stawów) – zakres 0-28; - TJC28 (liczba tkliwych stawów z 28 ocenianych stawów) – zakres 0-28; - aktywność choroby oceniana przez pacjenta – zakres 0-10; - poziom białka CRP (zakres 0-10 mg/dl).
	Współczynnik stawowy Ritchiego (RAI, Ritchie articular index) punktowa skala oceny bolesności stawów, używana m.in. do obliczenia indeksu aktywności choroby w reumatoidalnym zapaleniu stawów.	We wskaźniku RAI wykorzystuje się czteropunktową skalę bolesności stawu w reakcji na ucisk, przyznając odpowiednie punkt
Ocena nasilenia bólu	Wizualna skala analogowa (VAS) Zakres od 0-100 mm (10 cm)	Wyższa wartość oznacza większe nasilenie bólu (0 mm-brak bólu, 100 mm – największy możliwy do wyobrażenia ból)
	Skala numeryczna (NRS – Numerical Rating Scale) Wartości od 0 do 10 punktów	0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny ból
Ocena stanu zdrowia przez pacjenta i/lub lekarza	Wizualna skala analogowa (VAS)	jw
Parametry laboratoryjne	OB (CSR) – odczyn Biernackiego – szybkość opadania erytrocytów	Norma: - kobiety: 3-15 mm/godz. (>65 roku życia do 20 mm/godz.); - mężczyźni: 1-10 mm/godz. (>65 roku życia do 20 mm/godz.)
	CRP (poziom białka c-reaktywnego)	Zakres referencyjny: 0,08-3,1 mg/l, za punkt odcięcia wskazujący na reakcję ostrej fazy przyjmuje się zwykle 10 mg/l
	ACPA (Przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom)	Zakres referencyjny: zależny od metody, zwykle <5 RU/ml (RU [<i>relative unit</i>] – jednostki względne)
	Morfologia krwi, stężenie kreatyniny, eGFR, aktywność aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej oraz stężenie albuminy w surowicy	jako kontrola związana ze stosowaniem DMARDs
Badania obrazowe/USG	Rentgen stawów rąk i stóp co 6-12 miesięcy przez pierwsze kilka lat trwania choroby), ew. innych zajętych stawów Ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijd	W metodzie tej punktację dla nadzerek i zwężeń szpary stawowej wylicza się na podstawie oceny maksymalnie 6 okolic w obrębie ręki i 6 w obrębie stopy. Końcowy wynik zawiera się w zakresie 0-448

Obszar oceny	Zastosowana skala	Zakresy norm
	<p>Rezonans magnetyczny i/lub USG (ultrasonografia) z oceną przepływu naczyniowego w błonie maziowej umożliwiając m.in. wczesne wykrycie nadżerek oraz aktywnego procesu zapalnego</p>	<p>Szczególnie przydatne u chorych z remisją lub z małą aktywnością choroby</p>
<p>Jakość życia/stopień niepełnosprawności</p>	<p>HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire)</p> <p>Kwestionariusz umożliwia ocenę długofalowego oddziaływania choroby przewlekłej na życie i funkcjonowanie pacjenta. Obejmuje on następujące domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - śmierć, - niepełnosprawność: <ul style="list-style-type: none"> -- fizyczna – oceniana na podstawie możliwości wykonywania czynności takich jak: ubieranie się, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwytanie, aktywność fizyczna, aktywność seksualna; -- psychologiczna; - skutki uboczne działania leków: <ul style="list-style-type: none"> -- medyczne, -- związane z zabiegami operacyjnymi, <ul style="list-style-type: none"> -- związane z badaniami laboratoryjnymi, - dyskomfort: <ul style="list-style-type: none"> -- fizyczny – oceniane są poziom nasilenia oraz tendencje dotyczące odczuwanego dyskomfortu; -- psychologiczny, -- poziom braku satysfakcji, - koszty ekonomiczne: <ul style="list-style-type: none"> -- medyczne i związane z zabiegami operacyjnymi – oceniane są np. koszty badań diagnostycznych, hospitalizacji, zabiegów, wizyt lekarskich itp. -- ponoszone przez pacjenta, -- społeczne – oceniane są koszty związane z zatrudnieniem, środkami transportu oraz funkcjonowaniem w gospodarstwie domowym. <p>Pełny kwestionariusz HAQ zawiera dodatkowo pytania z zakresu danych demograficznych, stylu życia oraz zachowań prozdrowotnych.</p> 	<p>Odpowiedzi na poszczególne pytania obejmują 4 możliwości, a za każdą z nich podczas oceny kwestionariusza przyznawane jest od 0 do 3 punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - domena niepełnosprawności - „bez trudności”=0, „z trudem”=1, „z pewną pomocą innej osoby lub wykorzystaniem urządzenia”=2, „niezdolność do wykonania danej czynności/aktywności”=3; - domena skutków ubocznych działania leków - brak=0 do ciężkich=3; - domena dyskomfortu – brak=0 do ciężkiego=3 oraz poprawa=1, taki sam=2 lub gorszy=3; - domena kosztów ekonomicznych – pacjent podaje liczbę poszczególnych zdarzeń (np. badań, zabiegów, wizyt lekarskich) oraz status zatrudnienia i informacje o funkcjonowaniu w gospodarstwie domowym np. konieczności zatrudnienia opiekuna; wszystkie koszty przeliczane są następnie na podstawie danych uśrednionych, właściwych dla danego obszaru. <p>Wyniki dla każdej domeny obliczany jest na podstawie wartości średniej punktów przyznanych w sekcjach zawartych w danej domenie. Wynosi on 0-3 punktów, przy czym niższy poziom punktacji końcowej oznacza lepszy stan pacjenta w zakresie konkretnej domeny.</p>
	<p>SF-36 (ang. Short Form Health Survey 36-item)</p> <p>Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, pozwalających ocenić zależną od zdrowia jakość życia pacjenta. Należą one do 8 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>, PF) – 10 pozycji; - ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i>, RP) – 4 pozycje, - dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i>, BP) – 2 pozycje, - ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i>, GH) – 5 pozycji, 	<p>Sumaryczne wyniki przedstawiane są w formie oceny punktowej, w skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja określa lepszą zależną od zdrowia jakość życia.</p> <p>Polska wersja językowa kwestionariusza udostępniana jest przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Metric Incorporated</i>.</p>

Obszar oceny	Zastosowana skala	Zakresy norm
	<ul style="list-style-type: none"> - witalność (ang. <i>vitality</i>, VT) – 4 pozycje, - funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>, SF) – 2 pozycje, - funkcjonowanie emocjonalne (ang. <i>role emotional</i>, RE) – 3 pozycje, - poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i>, MH) – 5 pozycji, - oceniany jest także stan zdrowia sprzed roku – 1 pozycja. <p>Odpowiedzi na poszczególne pytania skonstruowane są w sposób dychotomiczny (tak/nie) lub w 3-, 5- i 6-stopniowej skali Likerta.</p> <p>Wymienione domeny składają się na ocenę:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical Health Summary</i>) - średnia PF, RP, BP i GH - zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental Health Summary</i>) – średnia VT, SF, RE i MH. 	
Ocena występowania działań niepożądanych stosowanych terapii		
<p>W zależności od zastosowanej terapii pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia specyficznych dla danego leku/grupy leków działań niepożądanych np. w przypadku leków antymalarycznych – cykliczne badania okulistyczne. Ponadto stosowanie DMARDs może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, w tym oportunistycznych.</p>		
Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego		
<p>Co 5 lat lub częściej (w zależności od chorób współistniejących) i zastosowanej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lipidogram; - poziom glukozy; - pomiar ciśnienia tętniczego; <p>-w celu oceny indywidualnego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych – zastosowanie karty SCORE.</p>		

ACR - ang. *American College of Rheumatology*; DMARD – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby.

Rokowanie

Rokowanie w RZS jest uzależnione od szeregu czynników, które mogą wpływać na wyniki leczenia.

Tabela 9. Złe czynniki prognostyczne (czynniki złej prognozy) w reumatoidalnym zapaleniu stawów [10].

Czynnik złej prognozy	OR [95% CI]
Starszy wiek	1,45 [1,08; 1,94]
Płeć żeńska	3,36 [1,20; 9,40]
Otyłość	5,2 [1,8; 15,2]
Palenie tytoniu	2,17 [1,06; 4,45]
Obecność ACPA/anty-CCP	1,01-4,22
Obecność czynnika reumatoidalnego (RF)	2,483-3,64
Wysoki poziom CRP	1,04-1,52
Wysoki ESR	1,70-3,20
Niedokrwistość	-
Wysoki wyjściowy wskaźnik erozji	2,29-18,060

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans.

Przewidywana długość życia chorych na RZS jest krótsza niż w populacji ogólnej. Do jednej z głównych przyczyn śmiertelności u chorych na RZS należą choroby układu sercowo-naczyniowego, związane z przewlekłym stanem zapalnym. Śmiertelność chorych na RZS z obecnością RF jest wyższa niż populacji ogólnej, natomiast u pacjentów bez obecności RF śmiertelność jest porównywalna do populacji ogólnej [29].

RZS jako pierwotna przyczyna zgonu wykazywane jest u 19,5% chorych. Do najczęstszych przyczyn zgonu określonych na podstawie karty zgonu wg ICD-9 w reumatoidalnym zapaleniu stawów należą:

- choroby układu krążenia – 52,7%,
- choroby układu oddechowego – 37,8%,
- nowotwory – 21,2 %,
- zakażenia – 16,9 % [14].

Umieralność jest w dużym stopniu uzależniona od aktywności RZS; u pacjentów z wysoką aktywnością choroby (DAS28 >5,2) jest ponad dwukrotnie wyższa niż u pacjentów z niską aktywnością choroby [14].

Tabela 10. Ryzyko zgonu w zależności od aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, określonej wg DAS28 [14].

Wartość DAS28	Ryzyko zgonu [95% CI]
<3,2	-
3,2-4,1	1,29 [0,85; 1,93]
>4,1-5,1	1,42 [0,95; 2,10]
>5,1	2,43 [1,64; 3,61]

Podsumowując, uszkodzenia stawów, objawy pozastawowe i choroby współistniejące w przebiegu RZS często nasilają się z czasem i mogą skutkować obniżoną sprawnością fizyczną i jakością życia związaną ze zdrowiem. Wiele osób z RZS ostatecznie staje się niezdolnych do pracy z powodu przewlekłej niepełnosprawności. Ponadto jako choroba ogólnoustrojowa, RZS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, powikłań i chorób współistniejących u pacjentów, takich jak infekcje, choroby sercowo-naczyniowe czy układu oddechowego. Stąd też istotne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia niezwłocznie po diagnozie RZS.

2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW

2.5.1. REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW – EPIDEMIOLOGIA NA ŚWIECIE I W POLSCE

Świat

Reumatoidalne zapalenie stawów to najczęstsza przewlekła reumatyczna choroba zapalna, która dotyka częściej kobiety niż mężczyzn [5], [30], [31]. Objawy choroby zazwyczaj ujawniają się między 30. a 50. rokiem życia [62].

W analizie wykorzystującej dane z globalnego badania dotyczącego „Obciążenia chorobami (ang. *Global Burden of Disease*), urazami i czynnikami ryzyka (GDB) 2017” [32], modelowano obciążenie reumatoidalnym zapaleniem stawów dla 195 krajów w latach 1990–2017, w celu oszacowania zapadalności i chorobowości. Globalna, standaryzowana wiekowo chorobowość i roczna zapadalność na RZS wyniosły 246,6 (95% UI [przedział niepewności] 222,4 do 270,8) i 14,9 (95% UI 13,3 do 16,4) na 100 000 osób w 2017 r., co stanowiło wzrost o 7,4% (95% UI 5,3 do 9,4) i 8,2% (95% UI 5,9 do 10,5) odpowiednio od 1990 roku. Na całym świecie standaryzowany wskaźnik chorobowości był wyższy u kobiet i rósł wraz z wiekiem, osiągając szczyt w grupach wiekowych 70-74 i 75-79 odpowiednio wśród kobiet i mężczyzn w 2017 roku [32].

Zestawienie wskaźników zapadalności i chorobowości RZS w zależności od regionu świata, na podstawie danych z GDB przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zapadalności i chorobowość RZS w zależności od regionu świata, na podstawie danych z GDB w 2017 roku [32].

	Chorobowość, (95% UI) w 2017 roku		Zapadalność roczna, (95% UI) w 2017 roku	
	Liczba	Wskaźnik standaryzowany wiekowo, na 100 000 osób	Liczba	Wskaźnik standaryzowany wiekowo, na 100 000 osób
Świat (globalnie)	19 965 115 (17 990 489; 673)	246,6 (222,4; 270,8)	1 204 599 (1 071 090; 1 331 694)	14,9 (5,9; 10,5)
Rejon Azji i Pacyfiku o wysokich dochodach	592 474 (5 30 417; 6 54 202)	187,1 (167,4; 206,2)	29 557 (25 963; 33 128)	11,2 (9,9; 12,4)
Rejon Północnej Ameryki o wysokich dochodach	1 954 937 (1 837 944; 616)	377,6 (356,4; 400,2)	105 426 (96 864; 113 713)	22,5 (20,9; 24,1)
Zachodnia Europa	2 357 945 (2 135 893; 2 578 942)	346,8 (314,4; 378,3)	118 352 (105 064; 131 272)	20,4 (18,3; 22,4)
Australazja	108 716 (97 003; 121 072)	268,2 (238,7; 297)	6060 (5347; 6772)	16,5 (14,7; 18,4)
Andyjska Ameryka Łacińska	178 171 (160 962; 196 538)	313,5 (283,2; 345,9)	10 656 (9567; 11 804)	18,2 (16,3; 20,1)

	Chorobowość, (95% UI) w 2017 roku		Zapadalność roczna, (95% UI) w 2017 roku	
	Liczba	Wskaźnik standaryzowany wiekowo, na 100 000 osób	Liczba	Wskaźnik standaryzowany wiekowo, na 100 000 osób
Tropikalna Ameryka Łacińska	676 815 (605 733; 754 902)	281,6 (251,9; 313,8)	38 636 (33 960; 43 375)	16,1 (14,2; 18)
Centralna Ameryka Łacińska	624 874 (565 265; 688 015)	254,6 (230; 279,9)	39 013 (34 971; 43 048)	15,5 (13,9; 17,1)
Południowa Ameryka Łacińska	217 872 (195 209; 2 603)	283,9 (255,1; 311,7)	12 377 (11 090; 13 651)	16,9 (15,1; 18,6)
Karaiby	170 721 (153 068; 188 256)	338,9 (304,6; 374,1)	9499 (8428; 10 601)	19,2 (17; 21,4)
Centralna Europa	406 849 (361 770; 452 447)	226,9 (202,3; 251,3)	20 799 (18 241; 23 395)	13,3 (11,8; 14,8)
Wschodnia Europa	644 432 (570 685; 718 332)	207,5 (185,2; 230,5)	34 028 (29 461; 38 599)	12,1 (10,7; 13,5)
Centralna Azja	178 222 (158 760; 198 150)	213,8 (191; 236,8)	11 218 (9889; 12 566)	12,7 (11,2; 14,1)
Północna Afryka i Bliski Wschód	1 315 587 (1 171 457; 1 473 984)	259,3 (230,6; 289,7)	83 695 (73 497; 94 434)	15 (13,2; 16,9)
Południowa Azja	4 840 760 (4 340 681; 5 383 020)	323,7 (289,7; 358,5)	331 161 (295 195; 366 416)	20,7 (18,4; 22,9)
Azja południowo-wschodnia	658 609 (584 675; 736 927)	100,9 (89,9; 112,2)	41 886 (36 798; 47 257)	6,2 (5,5; 6,9)
Wschodnia Azja	3 972 614 (3535309; 4422987)	194,8 (173,9; 216,1)	232 716 (2 03 851; 2 61 978)	11,8 (10,4; 13,1)
Oceania	12 115 (10 742; 13 659)	135,3 (120,9; 150,8)	826 (729; 930)	7,9 (7; 8,9)
Zachodnia Afryka Subsaharyjska	333 819 (294 662; 375 452)	135,7 (120,6; 151,6)	24 519 (21 667; 27 531)	8,5 (7,5; 9,5)
Wschodnia Afryka Subsaharyjska	421 220 (379 258; 467 912)	212 (190,9; 233,1)	33 425 (30 086; 36 797)	14,5 (13; 16,1)
Centralna Afryka Subsaharyjska	150 128 (134 719; 166 777)	219 (197,8; 242,3)	11 077 (9956; 12 257)	13,5 (12,1; 15)
Południowa Afryka Subsaharyjska	148 235 (132 691; 164 329)	231,1 (207,6; 256,9)	9675 (8639; 10 760)	13,9 (12,4; 15,5)

UI (ang. *uncertainty interval*) – przedział niepewności.

Szacunkowa chorobowość RZS uzależniona jest jednakże od sposobu pozyskiwania danych. W innym przeglądzie systematycznym z meta-analizą, uwzględniającym 67 badań kliniczno-kontrolnych, przekrojowych oraz prospektywnych lub retrospektywnych kohortowych dotyczących chorobowości RZS w latach 1980-2019, ogólna szacunkowa chorobowość RZS wyniosła 0,46% (95% przedział ufności [CI] 0,39-0,54; z 95% przedziałem predykcji (0,06-1,27) co oznacza 460 przypadków na 100 000 mieszkańców [33].

Polska

Dane dotyczące epidemiologii RZS w Polsce są zróżnicowane w zależności od źródła i zastosowanej metodyki.

Wyniki przekrojowego badania populacyjnego wskazują, że **częstość występowania RZS w Polsce wyniosła 0,9%** (95% CI: 0,6–1,2%), w tym 1,06% dla kobiet, 0,74% dla mężczyzn. Większość pacjentów, bo 78% stanowiły kobiety; średni wiek wynosił 56 lat, a średni czas trwania choroby 7 lat. Pacjenci młodszy (<50) pozostawali aktywni zawodowo w 90% przypadków. Spośród nowo zdiagnozowanych pacjentów 56% charakteryzowało się wysoką aktywnością choroby (DAS-28 >5,1), natomiast niską aktywnością choroby (DAS-28 <3,2) stwierdzono u 38,5% pacjentów. Lekami najczęściej stosowanymi przez pacjentów z RZS był metotreksat, niesteroidowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy. Odsetek pacjentów poddanych poszczególnym terapiom przedstawiono w poniższej tabeli [34].

Tabela 12. Terapie stosowane u pacjentów z RZS w Polsce, aktualnie i w przeszłości na podstawie badania przekrojowego [34].

Lek	Aktualnie stosowane, %	Stosowane w przeszłości, %	
Syntetyczne DMARDs	Metotreksat	80,18	91,11
	Sulfasalazyna	14,43	41,17
	Leflunomid	7,03	13,82
	Chlorochina/ hydroksychlorochina	4,14	13,65
	Cyklosporyna	1,29	5,71
	Sole złota	0,22	4,18
Leki biologiczne	2,94	4,66	
Glikokortykosteroidy	42,48	75,48	
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	58,9	94,08	

Z kolei w raporcie „Przewlekłe choroby zapalne–wpływ na jakość życia i skutki ekonomiczne chorowania” oszacowano, że w 2008 roku z powodu RZS było leczonych blisko 125 000 osób, w 2009 roku 165 000, a w 2010 roku 162 000. Na podstawie tych danych określono chorobowość w tej jednostce chorobowej na poziomie **0,3–0,4%** [35].

W „Ogólnopolskim programie profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów” na podstawie danych europejskich w oszacowano, że średnia roczna zapadalność na RZS wynosi 27,5 na 100 000 mieszkańców [14].

Dane dotyczące epidemiologii RZS przedstawiono również w analizie weryfikacyjnej dla inhibitora JAK, upadacitinibu. Należy zaznaczyć, że w programie lekowym B.33, w ramach którego docelowo miałyby

być refundowany filgotynib, w latach 2015-2019 leczonych było od 6910 do 12 207 dorosłych pacjentów [36].

Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 w latach 2015 – 2019 oraz liczebność pacjentów w programie lekowym B.33 [36].

Liczba pacjentów		2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M05*	Ogółem	164 045	167 135	167 960	168 424	173 133
	≥18 roku życia	163 326	166 520	167 386	167 968	172 696
	<18 roku życia	719	615	574	456	435
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M06**	Ogółem	126 920	126 526	123 966	123 735	126 428
	≥18 roku życia	125 592	125 274	122 861	122 681	125 469
	<18 roku życia	1 328	1 252	1 105	1 054	959
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33	Ogółem	3 996	4 596	5 103	5 914	7 015
	≥18 roku życia	3569	4 132	4 548	5 258	6 236
	<18 roku życia	427	464	555	656	779
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 z rozpoznaniem wg ICD-10: M05* lub M06**	Ogółem	3 342	3 918	4 316	5 008	5 976
	≥18 roku życia	3 341	3 915	4 316	5 007	5 971
	<18 roku życia	1	3	0	1	5

* Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9; ** Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9.

Dokładane oszacowanie liczebności populacji docelowej zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet (BIA).

2.5.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW

Reumatoidalne zapalenie stawów generuje wysokie obciążenie społeczne i ekonomiczne, w tym ogranicza możliwości pracy zarobkowej chorego i jego najbliższych, a równocześnie zwiększa koszty związane z leczeniem i niepełnosprawnością chorego. W celu zmniejszenia kosztów społeczno-ekonomicznych choroby niezbędne są wczesna diagnoza i wprowadzenie odpowiedniego leczenia [17]. Zestawienie pośrednich oraz bezpośrednich kosztów związanych z RZS przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 14].

Tabela 14. Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z reumatoidalnym zapaleniem stawów [37], [38], [39].

Koszty bezpośrednie	
CHOROBY REUMATYCZNE (dane na rok 2013)* [37]	
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	20 972 975 PLN
Rehabilitacja	18 410 022 PLN
Leczenie uzdrowiskowe	19 097 033 PLN
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	709 516 PLN
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej	3 443 480 PLN
RAZEM	139 217 004 PLN
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW (dane na rok 2013) [37]: serododatnie RZS/inne RZS	
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	11 515 658 PLN/4 524 702 PLN
Rehabilitacja	9 694 990 PLN/3 575 382 PLN
Leczenie uzdrowiskowe	10 203 969 PLN/4 598 703 PLN
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	314 487 PLN/236 669 PLN
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej	1 762 804 PLN/1 455 338 PLN
RAZEM	54 614 279 PLN/16 735 326 PLN
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW i MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW – koszt realizacji programu lekowego B.33 w latach 2017-2020 na podstawie danych NFZ [5]	
Rok 2017 (koszt bez diagnostyki i wydatków na rytuksymab)	119,88 mln PLN
Rok 2018 (koszt bez diagnostyki i wydatków na rytuksymab)	126,92 mln PLN
Rok 2019 (koszt bez diagnostyki i wydatków na rytuksymab)	114,20 mln PLN
Rok 2020 (koszt bez diagnostyki i wydatków na rytuksymab; dane z I półrocza)	44,58 mln PLN
KOSZT REALIZACJI WSZYSTKICH PROGRAMÓW LEKOWYCH W REUMATOLOGII (programy: B.33, B.35, B.36 i B.82) w latach 2017-2020 na podstawie danych NFZ [5]	
Rok 2017 (koszt bez diagnostyki i kwalifikacji)	228,32 mln PLN
Rok 2018 (koszt bez diagnostyki i kwalifikacji)	243,12 mln PLN
Rok 2019 (koszt bez diagnostyki i kwalifikacji)	201,05 mln PLN
Rok 2020 (koszt bez diagnostyki i kwalifikacji; dane z I półrocza)	80,68 mln PLN
Koszty pośrednie	
CHOROBY REUMATYCZNE - koszty łączne 5 głównych chorób (dane na rok 2010) [37]	
Świadczenie rehabilitacyjne	9 607 468,77 PLN
Rehabilitacja lecznicza	1 872 539,70 PLN
Renty z tytułu niezdolności do pracy	281 642 971,80 PLN
Renty socjalne	8 992 423,59 PLN
Absencja chorobowa	35 205 055,25 PLN
RAZEM:	337 320 459 PLN
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW (dane na rok 2010, na podstawie danych z ZUS) [38]	
Renty z tytułu niezdolności do pracy	264,7 mln PLN
Absencja chorobowa	148,7 mln PLN
Zgony	803,9 mln PLN
RAZEM:	1 217,3 mln PLN
Reumatoidalne zapalenie stawów (dane na rok 2012) [39] - serododatnie RZS/inne RZS	
Zwolnienia lekarskie (koszty utraconej produktywności)	40 406 376 PLN/23 145 792 PLN – PKB* 97 309 130 PLN/55 741 125 PLN – WDB# 29 756 542 PLN/17 045 298 PLN - wynagrodzenia

Koszty bezpośrednie	
Absencja krótkoterminowa (koszty utraconej produktywności)	7 386 093 PLN/4 063 904 PLN – PKB* 17 787 646 PLN/9 786 944 PLN – WDB# 5 439 354 PLN/2 992 788 PLN - wynagrodzenia
Absencja długoterminowa – orzeczenia terminowe (koszty utraconej produktywności)	46 634 847 PLN/13 732 062 PLN – PKB * 112 308 918 PLN/33 070 399 PLN -WDB# 34 343 386 PLN/10 112 727 - wynagrodzenia
Absencja długoterminowa – orzeczenia bezterminowe (koszty utraconej produktywności)	59 749 733 PLN/17 573 451 PLN – PKB * 143 892 997 PLN/42 321 470 PLN -WDB# 44 001 606 PLN/12 941 649 - wynagrodzenia

*grupa chorób reumatycznych obejmowała: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU); *PKB-produkt krajowy brutto, #-WDB-wartość dodana brutto.

Pacjenci z RZS stanowią wysoki odsetek wśród wszystkich pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi, co wynika z częstości występowania tej jednostki chorobowej. Według obliczeń wykonanych na podstawie danych demograficznych przedstawionych w raporcie „Ja Pacjent”, w 2012 roku chorzy z RZS stanowili aż 42,5% (227 564 na 535 521 badanych) wszystkich pacjentów ze schorzeniami reumatoidalnymi. W związku z tym koszty bezpośrednie, uwzględniające łącznie ambulatoryjną opiekę specjalistyczną, rehabilitację, leczenie uzdrowiskowe, inne świadczenia zdrowotne i świadczenia pielęgnacyjne ponoszone z powodu RZS stanowiły blisko połowę kosztów wszystkich chorób reumatycznych w Polsce [37].

Podobną relację kosztów odnotowano w 2020 roku, w raporcie „Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce” [5], w którym wykazano, że koszty bezpośrednie leczenia RZS wynikające z realizacji programu lekowego B.33, stanowią ponad połowę kosztów realizacji wszystkich programów lekowych w reumatologii (B.33, B.35, B.36 i B.82) w latach 2017-2020. Należy przy tym zaznaczyć, że pomimo liczba pacjentów leczonych na RZS oraz innych choroby reumatyczne z roku na rok nieznacznie rosła. Pomimo to, dzięki racjonalnym wykorzystaniu środków koszty ponoszone przez płatnika publicznego na przestrzeni ostatnich dwóch lat wyraźnie się obniżyły [5].

RZS generuje także wysokie koszty pośrednie, wynikające z niezdolności do pracy czy przedwczesnego zgonu; wydatki te mogą przewyższać koszty bezpośrednie. W 2010 roku 94% wydatków ZUS związanych z chorobami reumatycznymi stanowiły wypłaty rent oraz spowodowane z absencją chorobową pracowników [37]. Ważnym problemem społecznym związanym z niezdolnością do pracy wśród osób ze schorzeniami układu kostno-stawowego, mięśniowego i tkanki łącznej jest także zagrożenie ubóstwem. Stan pacjentów oraz spowodowana chorobą niepełnosprawność często zmusza

ich bowiem do całkowitej lub częściowej rezygnacji z pracy zawodowej, na rzecz utrzymywania się z renty. Jak z kolei wskazują szacunki opracowane na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2012 roku zagrożenie ubóstwem skrajnym w grupie rencistów wynosiło nawet 12,1% [38].

Co istotne, analizy ekonomiczne z wielu krajów europejskich wykazały zmniejszenie kosztów bezpośrednich takich jak leczenie farmakologiczne, hospitalizacje pacjenta i leczenie operacyjne przy wczesnym wykryciu tej choroby i włączeniu skutecznego leczenia. Osiągnięcie remisji choroby pozwala na istotną redukcję obciążenia ekonomicznego. Ponadto wczesne rozpoznanie i leczenie tej choroby umożliwia dłuższe utrzymanie chorych na rynku pracy. Według badań światowych, w przypadku zbyt późnego rozpoznania i leczenia po 5 latach choroby pracuje 50% chorych a po 10 tylko 20% [14], [64].

Dlatego też, dostępność skutecznych terapii pozwalających na relatywnie szybkie uzyskanie remisji, z zachowaniem możliwie największego poziomu funkcjonalności chorych jest kluczowe, nie tylko ze względu na dobro pacjentów, ale także obniżenie obciążenia ekonomicznego i społecznego.

2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

Głównymi celami leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów są:

- łagodzenie bólu i kontrola stanu zapalnego;
- zachowanie funkcji stawów i poprawa jakości życia;
- przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie;
- minimalizowanie ogólnoustrojowych powikłań i leczenie chorób współistniejących [3], [10], [40].

W postępowaniu terapeutycznym za kluczowe uważa się jak najszybsze opanowanie stanu zapalnego, tj. osiągnięcie remisji choroby, a w przypadku osób, u których uzyskanie remisji jest nieosiągalne – małej aktywności choroby [3].

Do metod leczenia RZS zalicza się:

- leczenie farmakologiczne;
- edukację pacjenta;
- rehabilitację;
- leczenie operacyjne;
- leczenie ortopedyczne [3].

Leczenie farmakologiczne

W leczeniu farmakologicznym RZS podstawową rolę odgrywają leki modyfikujące przebieg choroby reumatycznej (DMARDs; ang. *disease modifying antirheumatic drugs*), które łagodzą objawy stanu zapalnego oraz zapobiegają/opóźniają destrukcyjnym zmianom w stawach. DMARDs dzielone są na:

- syntetyczne (w tym konwencjonalnie syntetyczne [csDMARDs] oraz syntetyczne, celowane [tsDMARDs]);
 - biologiczne (w tym oryginalne biologiczne [bDMARDs] i biopodobne biologiczne),
- co omówiono w poniższej tabeli [3], [20].

Tabela 15. Podział leków modyfikujących przebieg choroby reumatycznej (DMARDs) [3], [20].

Nomenklatura DMARDs		
Syntetyczne DMARDs	Konwencjonalne syntetyczne DMARDs - csDMARDs	Metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina, chlorochina, sole złota*, azatiopryna
	Celowane syntetyczne DMARDs - tsDMARDs	Baricitinib, tofacytynib, upadacitinib, filgotynib
Biologiczne DMARDs (bDMARDs)	Oryginalne biologiczne DMARDs	- inhibitory TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab; - inhibitory receptorów dla interleukiny-6 (IL-6) lub IL-1: sarilumab, tocilizumab, anakinra; - inhibitory kostymulacji: abatacept; - terapie anty-CD20: rytuksymab
	Biopodobne DMARDs	Aktualnie dla: adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, rytuksymabu

*bardzo rzadko stosowane, niedostępne wielu krajach.

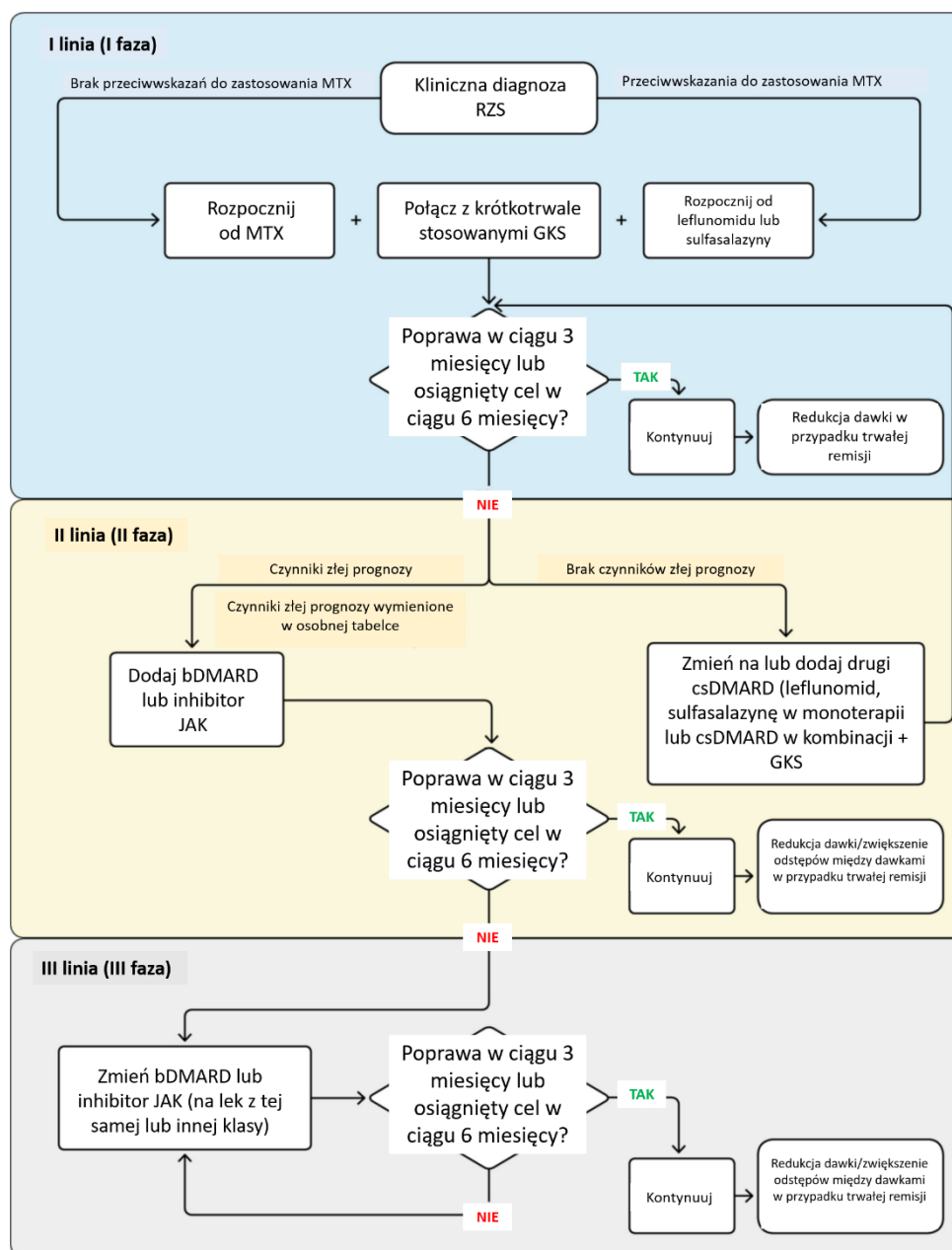
Terapię z zastosowaniem DMARDs powinno się rozpocząć niezwłocznie po diagnozie RZS; należy postępować zgodnie ze strategią leczenia ukierunkowanego na osiągnięcie celu (ang. *treat to target*), którym jest jak najszybsze osiągnięcie remisji klinicznej (zgodnie z kryteriami ACR/EULAR, w ciągu 3, maksymalnie do 6 miesięcy) lub małej aktywności choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest niemożliwe (w ciągu 3 miesięcy).

Wybór DMARDs uzależniony jest od szeregu czynników:

- aktywności choroby i czasu jej trwania;
- wcześniej stosowanych terapii;
- czynników rokowniczych;
- obecności chorób współistniejących;
- przeciwwskazań;
- działań niepożądanych;
- dostępności danych leków [3].

Strategia postępowania powinna być wspólną decyzją lekarza (reumatologa) i pacjenta [3], [20], [29].

Algorytm przedstawiający zalecane postępowanie farmakologiczne w leczeniu RZS, zgodnie z najnowszymi wytycznymi ELUAR przedstawiono na Rysunek 1.



Rysunek 1. Algorytm leczenia RZS zgodnie z wytycznymi EULAR [3], [20]. csDMARD – konwencjonalny, syntetyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; bDMARD – biologiczny DMARD, GKS - glikokortykosteroidy, inhibitor JAK – inhibitor kinaz Janusowych; MTX – metotreksat.

Metotreksat (MTX) zalecany jest jako składowa leczenia pierwszego wyboru (w monoterapii lub w skojarzeniu z innym csDMARDs), z uwagi na jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, możliwość indywidualizowania dawki i drogi podania, a także niski koszt leku. W przypadku przeciwwskazań do terapii MTX lub wczesnych objawów jego nietolerancji można zastosować sulfasalazynę lub leflunomid [3], [20], [29].

Glikokortykosteroidy (GKS) należy rozważyć jedynie jako leczenie uzupełniające, np. na początku leczenia, przy zmianie jednego csDMARD na inny, przy czym zaleca się jak najkrótsze ich stosowanie z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [3], [20].

W przypadku nieuzyskania poprawy po 3 miesiącach terapii lub celu leczenia w ciągu 6 miesięcy trwania terapii csDMARD w I linii leczenia lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych można rozważyć:

- u pacjentów bez niekorzystnych czynników rokowniczych - zmianę csDMARD na inny/inne lub dodanie innego/innych csDMARD (najlepiej wraz z krótkotrwałym stosowaniem GKS);
- u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (Tabela 16) – dodanie biologicznego DMARD lub celowanego, syntetycznego DMARD.

Zarówno bDMARDs jak i tsDMARDs należy stosować z MTX lub innym csDMARD. Biologiczne DMARDs są traktowane równoważnie, tj. inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF), inhibitory interleukin czy rytuksymab [3], [20], [29].

Tabela 16. Niekorzystne czynniki rokownicze wg European League Against Rheumatism (EULAR) [20].

Czynniki złej prognozy wg EULAR
- utrzymująca się umiarkowana lub wysoka aktywność choroby pomimo leczenia csDMARD według złożonej oceny aktywności obejmującej liczbę zajętych chorobowo stawów; <ul style="list-style-type: none"> - wysoki poziom markerów ostrej fazy; - wysoka liczba opuchniętych stawów; - obecność RF i/lub ACPA w surowicy, szczególnie ich wysokich poziomów; <ul style="list-style-type: none"> - obecność wczesnych erozji; - niepowodzenie terapii dwoma lub więcej csDMARDs

W przypadku nieskuteczności pierwszego bDMARD lub tsDMARD można zastosować inny lek z tej grupy. W przypadku niepowodzenie leczenia 2 lekami o podobnym mechanizmie działania należy zastosować DMARD o odmiennym mechanizmie działania [3], [20], [29]. **W związku z tym pożądanym jest jak największy wybór dostępnych terapii.**

Tabela 17. Porównanie mechanizmów działania biologicznych DMARDs oraz celowanych, syntetycznych DMARDs stosowanych w leczeniu RZS [2], [3], [71], [200], [201].

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie
Biologiczne DMARD		
Abatacept	Rekombinowane białko fuzyjne	wlew i.v. 30 min; mc. <60 kg - 500 mg, 60-100 kg-750 mg, >100 kg -1 g; kolejne dawki po 2 i 4 tyg. od pierwszego wlewu, potem co 4 tyg.
Adalimumab	Inhibitor TNF, przeciwciało monoklonalne anty TNF, o budowie identycznej jak naturalne przeciwciała ludzkie, co warunkuje małą immunogenność	<i>s.c.</i> 20-40 mg co 1 lub 2 tyg.
Etanercept	Inhibitor TNF, rekombinowane białko fuzyjne	<i>s.c.</i> 25 mg 2x/tydz. lub 50 mg 1x/tydz.
Inflixymab	Inhibitor TNF, monoklonalne przeciwciało chimeryczne TNF	<i>i.v.</i> 3-10 mg/kg mc. początkowo w tygodniach 0,2 i 6, następnie co 8 tyg. albo 3-5 mg/kg co 4 tyg.

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie
Certolizumab	Rekombinowany, humanizowany fragment Fab' przeciwciała anti-TNF sprzęgany z polietylenoglikolem (PEG)	<i>s.c</i> 200 mg 2 x dz. w tygodniach 0, 2 i 4, następnie dawka podtrzymująca 200 mg co 2 tyg.
Golimumab	Monoklonalne ludzkie przeciwciała anti* -TNF klasy IgG1	<i>s.c</i> 50 mg 1 x/mies
Rytuksymab	Chimeryzowane, monoklonalne przeciwciała anti-CD20	<i>i.v.</i> 1 g 2-krotnie w odstępie 14 dni; można powtarzać po 6 mieś.
Tocilizumab	Antagonista receptora IL-6	<i>i.v.</i> 8 mg/kg mc. co 4 tyg.
Celowane syntetyczne DMARDs		
Tofacytynib	Inhibitor JAK1 i JAK3	Doustnie, 5 mg 2x/dobę
Baricytynib	Inhibitor JAK2 i JAK2	Doustnie, 4 mg, 2x/dobę, ewentualnie 2 mg 2x/dobę u osób w wieku 75 lat i starszych
Upadacitinib	Inhibitor JAK1 i JAK3	Doustnie, 15 mg 1x/dobę
Filgotynib	Selektywny inhibitor JAK1	Doustnie, 200 mg 1x/dobę

i.v. - dożylnie, mc – masa ciała, *s.c.* -podskórnie

Rehabilitacja

Rehabilitacja odgrywa istotną rolę w poprawie sprawności ruchowej chorego, a także wykształcenia umiejętności radzenia sobie z chorobą, w związku z czym powinna być stosowana w każdym okresie choroby. Obejmuje kinezyterapię, fizykoterapię oraz wsparcie psychologiczne [3].

Leczenie operacyjne

W przypadku silnych dolegliwości bólowych pomimo leczenia zachowawczego lub znacznego ograniczenia zakresu ruchu w stawach można rozważyć wykonanie zabiegu operacyjnego. W zależności od potrzeb wykonuje się np. odbarczenie kanału nadgarstka, synowektomię, korekcyjne wycięcie głów kości śródstopia, plastyka lub usztywnienie stawu [3].

2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 maja 2022 roku [41] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (stan na maj 2022) [41].

Terapia (przykłady produktów leczniczych), grupa limitowa	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (poziom odpłatności dotyczący RZS)
KONWENCJONALNE SYNTETYCZNE LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY (csDMARDs)	
<p>Metotreksat (np. Ebetrexat®, Metotab®, Methotrexat-Ebewe®, Trexan®, Metex®, Namaxir®, Methofill®, Metotreksat Accord®)</p> <p>Grupa limitowa: 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty -metotreksat do stosowania podskórnego; 120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS).</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt, oraz bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>
<p>Leflunomid (np. Arava®, Leflunomid Bluefish®, Leflunomide medac®, Leflunomide Sandoz®)</p> <p>Grupa limitowa: 136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - leflunomid</p>	<p>Finansowane wskazanie: m.in. aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt oraz bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>
<p>Sulfasalazyna (np. Salazopyrin EN® Sulfasalazin Krka®)</p> <p>Grupa limitowa: 12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita -mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego</p>	<p>Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS).</p> <p>Poziom odpłatności: 30% oraz bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>
<p>Cyklosporyna (np. Cycloid®, Equoral®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®)</p> <p>Grupa limitowa: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne</p>	<p>Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS).</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p>
<p>Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®, Imuran®)</p> <p>Grupa limitowa: 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - azatiopryna</p>	<p>Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS).</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych), grupa limitowa	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (poziom odpłatności dotyczący RZS)	
<p>Chlorochina (Arechin®)</p> <p>Grupa limitowa: 192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina</p>	<p>Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS).</p> <p>Poziom odpłatności: 30% oraz bezpłatny dla seniorów >75 r.ż.</p>	
<p>Hydroksychlorochina (Plaquenil®)</p>	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce. Na mocy decyzji Ministra Zdrowia wydanej w dniu 2 marca 2015 roku wydano zgodę na czasowe wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Plaquenil® na warunkach importu docelowego leku [50].</p>	
LEKI BIOLOGICZNE (bDMARDs)		
<p>Etanercept (Benepali®, Enbrel®, Erelzi®)</p> <p>Grupa limitowa: 1050.2, blokery TNF - etanercept</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>	
<p>Golimumab (Simponi®)</p> <p>Grupa limitowa: 1050.4, blokery TNF - golimumab</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>	
<p>Infliksymab (Flixabi®, Inflectra®, Remicade®, Remsima®, Zessly®)</p> <p>Grupa limitowa: 1050.3, blokery TNF - infliksimab</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>	
<p>Adalimumab (Amgevita®, Hyrimoz®, Humira®, Idacio®)</p> <p>Grupa limitowa: 1050.1, blokery TNF -adalimumab</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>	
<p>Certolizumab pegol (Cimzia®)</p> <p>Grupa limitowa: 1104.0, Certolizumab pegol</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>	
<p>Tocilizumab (RoActemra®)</p> <p>Grupa limitowa: 1106.0, Tocilizumab</p>	<p>Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
	<p>Roztwór do wstrzykiwań podskórnych w ampułkostrzykawkach</p>	
<p>Rytuksymab (MabThera®, Riximyo®)</p> <p>Grupa limitowa: 1035.0, Rituximabum</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>	
CELOWANE SYNTETYCZNE DMARDs (tsDMARDs)		
<p>Baricytynib (Olumiant®)</p>	<p>Finansowany w ramach programu lekowego:</p>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych), grupa limitowa	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (poziom odpłatności dotyczący RZS)
Grupa limitowa: 1192.0, Baricytynib	B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08). Poziom odpłatności: bezpłatny
Tofacytynib (Xeljanz®) Grupa limitowa: 1193.0, Tofacytynib	Finansowany w ramach programu lekowego: B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08). Poziom odpłatności: bezpłatny
NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE (NLPZ)	
Ibuprofen (Ibuprofen Hasco®, Ibuprofen Polfarmex®, Ibuprofen-Pabi®) Grupa limitowa: 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego –produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS) Poziom odpłatności: ryczałt
Naprosken (np. Anapran®, Anapran EC®, Apo-Napro®, Nagesin Forte®, Naproxen Hasco®, Naproxen Polfarmex®) Grupa limitowa: 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego –produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS) Poziom odpłatności: 50%
Diklofenak (np. Diclac®, DicloDuo®, Naklofen®, Naklofen Duo®, Olfen®, Olfen 75 SR®, Olfen Uno®, Dicloratio®, Majamil prolongatum®) Grupa limitowa: 141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego –produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne	Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS) Poziom odpłatności: 50%
Ketoprofen (np. Bi-Profenid®, Febrofen®, Ketonal DUO®, Ketonal forte®, Ketoprofen-SF®, Profenid®, Refastin®) Grupa limitowa: 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne, 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS) Poziom odpłatności: 50%
Meloksykam (np. Aspicam®, Aglan 15®, Mel Forte®, Meloxistad®, Movalis®, Opokan forte®, Trosicam®) Grupa limitowa: 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne	Finansowane wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS) Poziom odpłatności: 50%
Nabumeton (Nabuton VP®) Grupa limitowa: 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i	Finansowane wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS)

Terapia (przykłady produktów leczniczych), grupa limitowa	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (poziom odpłatności dotyczący RZS)
skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne	Poziom odpłatności: 50%
GLIKOKORTYKOSTEROIDY (GKS)	
<p>Prednizon (Encorton®)</p> <p>Grupa limitowa: 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon</p>	<p>Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
<p>Prednizolon (Encortolon®, Predasol®)</p> <p>Grupa limitowa: 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon</p>	<p>Finansowane wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
<p>Metyloprednizolon (np. Depo-Medrol®, Medrol®, Meprelon®, Metypred®)</p> <p>Grupa limitowa: 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon</p> <p>82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt lub 50% (w zależności od drogi podania)</p>
<p>Triamcynolon (Polcortolon®)</p> <p>Grupa limitowa: 82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (jednym z zarejestrowanych wskazań jest RZS)</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; Zarejestrowane wskazania na podstawie stron internetowych <https://indeks24.pl> [43] oraz <http://www.sluzbazdrowia.com.pl> [42].

Filgotynib nie jest aktualnie (maj 2022 roku) refundowany w Polsce zarówno w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów jak i w żadnym innym wskazaniu [41].

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono polskie i światowe, najnowsze opublikowane do 6 lat wstecz (tj. od 2016 roku) wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [Tabela 19].

Tabela 19. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (stan na: luty 2022 roku).

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych [referencja]	Zalecane leki/ substancje
Europa	<p><i>European League Against Rheumatism (EULAR) 2019/2020 [20]</i></p>	<p>W wytycznych przedstawiono 5 nadrzędnych, ogólnych zasad i 12 zaleceń dotyczących stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - konwencjonalnych syntetycznych (cs) DMARDs (metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna); - glikokortykosteroidów (GKS); - biologicznych (b) DMARDs (inhibitory czynnika martwicy nowotworów [TNF] - adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), abatacept, rytuksymab, tocilizumab, sarilumab i biopodobnych (bs) DMARD); - celowanych syntetycznych (ts) DMARDs (inhibitory kinazy janusowej (JAK) tofacytynib, baricytynib, filgotynib, upadacytynib). <p>Ogólne zasady:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Leczenie pacjentów z RZS powinno mieć na celu zapewnienie najlepszej opieki i musi opierać się na wspólnej decyzji pacjenta i reumatologa (poziom zgody: 9,7); b) Decyzje dotyczące leczenia są uzależnione od aktywności choroby, kwestiach bezpieczeństwa, i innych czynnikach/cechach pacjenta takich jak choroby współistniejące czy progresja uszkodzeń strukturalnych (poziom zgody: 9,8); c) Pacjentami powinni opiekować się przede wszystkim specjaliści – reumatolodzy (poziom zgody: 9,9); d) Pacjenci potrzebują dostępu do wielu leków o różnych sposobach działania, aby rozwiązać problem heterogeniczności RZS; mogą wymagać wielu kolejnych terapii przez całe życie (poziom zgody: 9,9); e) RZS wiąże się z wysokimi kosztami indywidualnymi, medycznymi i społecznymi, z których wszystkie powinny być brane pod uwagę w leczeniu planowanym przez reumatologa. <p>Rekomendacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Terapię DMARDs należy rozpocząć zaraz po postawieniu diagnozy RZS (poziom dowodów: 1a; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 9,8); 2) Leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby u każdego pacjenta (poziom dowodów: 1a; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 9,7); 3) Pacjenci z aktywną chorobą powinni być często monitorowani (co 1–3 miesiące); jeśli nie ma poprawy w ciągu maksymalnie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub cel nie został osiągnięty w ciągu 6 miesięcy, należy dostosować terapię (poziom dowodów: 2b; siła rekomendacji: B; poziom zgody: 9,3); 4) MTX powinien być częścią I linii leczenia (poziom dowodów: 1a; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 9,4); 5) U pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania MTX (lub wczesną nietolerancją) należy rozważyć leflunomid lub sulfasalazynę jako część I linii leczenia (poziom dowodów: 1a; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 9,0); 6) Krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów należy rozważyć podczas rozpoczynania lub zmiany csDMARDs, w różnych schematach dawkowania i drogach podawania, ale należy zmniejszać [ograniczać] stosowanie tych leków tak szybko, jak to możliwe klinicznie (poziom dowodów: 1a; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 8,9); 7) Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty z w I linii leczenia csDMARD, przy braku czynników złej prognozy, należy rozważyć zastosowanie innych csDMARDs (poziom dowodów: 5; siła rekomendacji: D; poziom zgody: 8,4); 8) Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty w I linii leczenia z zastosowaniem csDMARD, gdy obecne są czynniki złej prognozy, należy dodać do terapii bDMARD lub tsDMARD (poziom dowodów: 1a; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 9,3); 9) bDMARD i tsDMARD należy łączyć z csDMARD; u pacjentów, którzy nie mogą stosować csDMARDs jako jednoczesnego leczenia, inhibitory szlaku IL-6 i tsDMARDs mogą mieć pewne zalety w porównaniu z innymi bDMARDs (poziom dowodów: 1a; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 8,9);

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych [referencja]	Zalecane leki/ substancje
		<p>10) Jeśli leczenie bDMARD# lub tsDMARD## nie powiodło się, należy rozważyć leczenie innym bDMARD lub tsDMARD; jeśli terapia jednym inhibitorem TNF nie powiodła się, można zastosować lek o innym mechanizmie działania lub drugi inhibitor TNF (poziom dowodów: 1b#, 5##; siła rekomendacji: A#, D#; poziom zgody: 8,9);</p> <p>11) Jeśli pacjent utrzymuje trwałą remisję po redukcji dawkowania glikokortykosteroidów, można rozważyć zmniejszenie dawkowania bDMARD lub tsDMARD, zwłaszcza jeśli to leczenie jest połączone z csDMARD (poziom dowodów: 1b; siła rekomendacji: A; poziom zgody: 9,2);</p> <p>12) Jeśli pacjent jest w trwałej remisji, można rozważyć redukcję dawkowania csDMARD (poziom dowodów: 2b; siła rekomendacji: B; poziom zgody: 9,0).</p> <p>W wytycznych wymieniono filgotynib, jako piąty inhibitor JAK, w przypadku którego publikowane są dalsze badania kliniczne III fazy; w momencie sporządzania wytycznych organy regulacyjne prowadziły ocenę tego leku. Zaznaczono, że dostępne dowody nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie czy preferowane są tsDMARDs nad bDMARDs.</p> <p><u>Poziomy zgody</u> (ang. <i>level of agreement</i>) – każde zalecenie otrzymało ocenę w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak zgody, a 10 pełną zgodę; przedstawiono średnie wartości tego parametru;</p> <p><u>Poziomy dowodów naukowych</u> (ang. <i>level of evidence</i>) – oceniane zgodnie ze standardami Oxford Centre for Evidence Based Medicine) w skali 1-5, gdzie 1 to najlepsze dowodu naukowa (oparte na przeglądzie systematycznym homogenych badań RCT a 5 to najniższy poziom dowodów, czyli opinie ekspertów;</p> <p><u>Siła rekomendacji</u> (ang. <i>strength of recommendation</i>) – oceniana zgodnie ze standardami Oxford Centre for Evidence Based Medicine), w skali od A do D, gdzie A to rekomendacje oparte na badaniach z 1 poziomu dowodów naukowych.</p>
Ameryka	American College of Rheumatology (ACR) 2021 [44]	<p><u>Rozpoczęcie leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD z umiarkowaną do wysokiej aktywnością choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - monoterapia metotreksatem jest zdecydowanie zalecana ponad: <ul style="list-style-type: none"> --hydroksychlorochinę lub sulfasalazynę (pewność dowodów: bardzo niska/niska); -- bDMARD lub tsDMARD w monoterapii (pewność dowodów: bardzo niska/umiarkowana); -- połączenie metotreksatu z inhibitorem bDMARD lub tsDMARD niebędącym inhibitorem TNF (pewność dowodów: niska/bardzo niska) <p>- monoterapia metotreksatem jest warunkowo zalecana ponad:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- leflunomid (pewność dowodów: niska); -- podwójną lub potrójną terapię csDMARD (pewność dowodów: umiarkowana); -- połączenie metotreksatu z inhibitorem TNF (pewność dowodów: bardzo niska) <p>- rozpoczęcie terapii csDMARD bez krótkoterminowych (<3 miesięcy) glikokortykosteroidów jest warunkowo zalecane w porównaniu z rozpoczęciem csDMARD z krótkoterminowo stosowanymi glikokortykosteroidami (pewność dowodów: bardzo niska);</p> <p>- rozpoczęcie stosowania csDMARD bez długoterminowych (≥3 miesięcy) glikokortykosteroidów jest zdecydowanie zalecane w porównaniu z rozpoczęciem csDMARD z długoterminowo stosowanymi glikokortykosteroidami (pewność dowodów: umiarkowana);</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoczęcie leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD z niską aktywnością choroby: <ul style="list-style-type: none"> -- hydroksychlorochina jest warunkowo zalecana w stosunku do innych csDMARDs (pewność dowodów: bardzo niska); -- sulfasalazyna jest warunkowo zalecana zamiast metotreksatu (pewność dowodów: bardzo niska); -- metotreksat jest warunkowo zalecany zamiast leflunomidu (pewność dowodów: bardzo niska).

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych [referencja]	Zalecane leki/ substancje
		<p>- rozpoczęcie leczenia u pacjentów leczonych csDMARD, ale nie leczonych metotreksatem, z umiarkowaną do wysokiej aktywności choroby: -- monoterapia metotreksatem jest warunkowo zalecana ponad połączenie metotreksatu z bDMARD lub tsDMARD (pewność dowodów: umiarkowana/bardzo niska).</p> <p><u>W wytycznych przedstawiono również rekomendacje dotyczące stosowania terapii metotreksatem</u> (w tym m.in. doustne podanie metotreksatu, które jest warunkowo rekomendowana nad podaniem podskórnym).</p> <p><u>Modyfikacja leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podejście TTT (ang. <i>treat-to-target</i>; leczenie do [osiągnięcia] celu) jest zdecydowanie zalecane w porównaniu ze zwykłą opieką dla pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni bDMARDs lub tsDMARDs (pewność dowodów: niska); - podejście TTT jest warunkowo zalecane w stosunku do zwykłej opieki dla pacjentów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na bDMARDs lub tsDMARDs (pewność dowodów: bardzo niska); - warunkowo zaleca się minimalny początkowy cel leczenia polegający na niskiej aktywności choroby w stosunku do celu remisji (pewność dowodów: niska); - dodanie bDMARD lub tsDMARD jest warunkowo zalecane w terapii potrójnej u pacjentów przyjmujących maksymalnie tolerowane dawki metotreksatu, którzy nie osiągnęli celu leczenia (pewność dowodów: bardzo niska); <p>- przestawianie na bDMARD lub tsDMARD z innej klasy leków jest warunkowo zalecane w stosunku do zmiany na bDMARD lub tsDMARD należące do tej samej klasy u pacjentów przyjmujących bDMARD lub tsDMARD, którzy nie osiągnęli celu leczenia (pewność dowodów: bardzo niska);</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodanie/przestawienie na DMARDs jest warunkowo zalecane w stosunku do kontynuacji glikokortykosteroidów dla pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, aby utrzymać cel leczenia (pewność dowodów: niska); - dodanie/zmiana na DMARDs (z lub bez glikokortykoidów dostawowych [IA]) jest warunkowo zalecane w stosunku do samych glikokortykoidów IA u pacjentów przyjmujących DMARD, którzy nie osiągnęli celu leczenia (pewność dowodów: bardzo niska). <p><u>W wytycznych przedstawiono również zalecenia dotyczące stopniowej redukcji stosowanych DMARDs oraz wytyczne dla specyficznych grup pacjentów (z m.in. różnymi chorobami współistniejącymi).</u></p> <p>Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS.</p> <p><u>Pewność dowodów:</u> bardzo niska, niska, umiarkowana, wysoka</p>
Malezja	<p>Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS) 2019 [10]</p>	<p><u>Opcje leczenia obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - csDMARDs – metotreksat, sulfasalazynę, hydroksychlorochinę i leflunomid; - tsDMARDs – tofacytynib, baricytynib; - bDMARDs – infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab; - biopodobne bDMARDs – infliksymab, adalimumab, <p>Wybór leczenia zależy od ciężkości choroby, obecności chorób współistniejących, przestrzegania zaleceń przez pacjenta i doświadczenia lekarza.</p> <p><u>Podstawowe rekomendacje dotyczące leczenia RZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - należy dążyć do osiągnięcia stanu remisji klinicznej lub co najmniej niskiej aktywności choroby w ciągu sześciu miesięcy, stosując strategię leczenia do osiągnięcia celu;

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych [referencja]	Zalecane leki/ substancje
		<p>- w leczeniu RZS należy uwzględnić odpowiednią edukację pacjentów; - w aktywnym RZS mogą być stosowane krótkotrwałe (krócej niż trzy miesiące) glikokortykosteroidy; - o ile nie ma przeciwwskazań, metotreksat powinien być stosowany jak DMARD w I linii; - bDMARDs i tsDMARDs powinny być brane pod uwagę, gdy cel leczenia nie jest osiągnięty za pomocą csDMARDs; - wszyscy pacjenci powinni zostać przebadani pod kątem gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz ludzkiego wirusa niedoboru odporności przed leczeniem bDMARD lub tsDMARDs;</p> <p><u>W wytycznych przedstawiono schemat leczenia farmakologicznego RZS:</u> - I linia leczenia – csDMARDs (może być dodana dodatkowo terapia NLPZ [leczenie przeciwbólowe], glikokortykosteroidami [krótkoterminowo]). - w II linii leczenia wymieniane są bDMARDs lub tsDMARDs.</p> <p>Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS.</p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020 [45]</i></p>	<p>Leczenie początkowe: 1. Dorosłym pacjentom z nowo zdiagnozowanym aktywnym RZS: - zaproponuj leczenie pierwszego rzutu monoterapią cDMARD z zastosowaniem doustnego metotreksatu, leflunomidu lub sulfasalazyny tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia utrzymujących się objawów; - rozważ hydroksychlorochinę w leczeniu pierwszego rzutu jako alternatywę dla doustnego metotreksatu, leflunomidu lub sulfasalazyny w przypadku łagodnej lub palindromicznej choroby; - można zwiększać dawkowanie w zależności od tolerancji. 2. Rozpoczynając nowy cDMARD, należy rozważyć krótkoterminowe leczenie pomostowe glikokortykosteroidami (doustnie, domięśniowo lub dostawowo).</p> <p>Dalsze leczenie farmakologiczne <u>Strategia TTT</u> - należy leczyć aktywne RZS u dorosłych w celu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, jeśli nie można osiągnąć remisji (tj. leczyć do [osiągnięcia] celu). Osiągnięcie celu może obejmować wypróbowanie wielu cDMARD i bDMARD o różnych mechanizmach działania, jeden po drugim. - rozważyć docelowo osiągnięcie remisji zamiast niskiej aktywności choroby u osób ze zwiększonym ryzykiem progresji radiologicznej (obecność przeciwciał anty-CCP lub nadżerek na zdjęciu rentgenowskim w ocenie wyjściowej); - u osób dorosłych z aktywnym RZS należy mierzyć białko C-reaktywne (CRP) i aktywność choroby (za pomocą skali złożonej, takiej jak DAS28) co miesiąc w opiece specjalistycznej, aż do osiągnięcia celu tj. remisji lub niskiej aktywności choroby.</p> <p>Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS.</p>
<p>Hiszpania</p>	<p><i>Spanish Society of Rheumatology (SSR) 2019 [46]</i></p>	<p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono kluczowe części rekomendacji odnoszące się do leczenia farmakologicznego RZS</p> <p><u>Początkowe leczenie farmakologiczne:</u> - u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów w dawce odpowiadającej prednizonowi 10-30 mg/dobę jako leczenia początkowego w skojarzeniu z jednym z kilku cDMARDs, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki (poziom rekomendacji: B)</p>

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych [referencja]	Zalecane leki/ substancje
		<p>- chociaż potrójna (trójlekowa) terapia nie jest zalecana jako leczenie początkowe RZS, można ją rozważyć u pacjentów, u których glikokortykosteroidy są przeciwwskazane (poziom rekomendacji: C).</p> <p><u>Leczenie pacjentów opornych na konwencjonalne DMARD (cDMARDs):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których monoterapia metotreksatem jest nieskuteczna, zaleca się zastosowanie leczenia skojarzonego z cDMARDs lub terapię biologiczną, w zależności od charakterystyki pacjenta (poziom rekomendacji: B); - u pacjentów z RZS, u których konwencjonalna terapia DMARDs zawodzi, zaleca się stosowanie terapii skojarzonej z terapią biologiczną lub celowaną, w zależności od charakterystyki pacjenta (poziom rekomendacji: C). <p><u>Leczenie pierwszym bDMARDs lub tsDMARDs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z RZS wymagających leczenia biologicznego z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metotreksatu zaleca się stosowanie leflunomidu w skojarzeniu z lekiem biologicznym (poziom rekomendacji: B); - u pacjentów z RZS, którzy otrzymują leczenie skojarzone metotreksatem i lekami anty-TNF, zaleca się stosowanie metotreksatu w dawkach co najmniej 10 mg/tydzień (poziom rekomendacji: B); - u pacjentów z RZS nie jest możliwe zalecenie konkretnego leku biologicznego do leczenia pierwszego rzutu w skojarzeniu z metotreksatem (poziom rekomendacji: B). - w monoterapii zaleca się stosowanie leku przeciwko IL-6 zamiast anty-TNF (poziom rekomendacji: B); - u pacjentów ze wskazaniami do bDMARD lub tsDMARD, u których z jakiegokolwiek powodu leki te nie mogą być stosowane w skojarzeniu z konwencjonalnymi DMARD, grupa opracowująca wytyczne uważa, że stosowanie inhibitora kinazy Janusowej (JAK) w monoterapii jest dobrą alternatywą leczenia (poziom rekomendacji √ 3). <p><u>Leczenie pacjentów po niepowodzeniu pierwszego leku biologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na pierwszy lek anty-TNF, uzasadnione jest zastosowanie drugiego leku anty-TNF lub leku biologicznego działającego na inny cel terapeutyczny, w zależności od rodzaju nieskuteczności i charakterystyki pacjenta (poziom rekomendacji: D). - u pacjentów z RZS, u których terapia biologiczna okazała się nieskuteczna, niezależnie od liczby leków i mechanizmów ich działania, można zastosować bDMARDs lub tsDMARD (poziom rekomendacji: B). <p>Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS, wspomniano jednakże, że filgotynib jest inhibitorami JAK będącym w fazie rozwoju/badań.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych (wg SIGN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1++ wysokiej jakości meta-analzy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu; 1+ dobrze przeprowadzone meta-analzy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu; 1- meta-analzy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu; 2++ wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy 2+ dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy 2- badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku błędu systematycznego i znaczącym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy 3 badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków 4 opinie ekspertów

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych [referencja]	Zalecane leki/ substancje
		<p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>A - przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej wytycznych; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio zastosowanych do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników;</p> <p>B - zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+;</p> <p>C - zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2+, bezpośrednio odnoszące do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++</p> <p>D - dowód na poziomie 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+</p> <p>√3 - zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym i konsensusie wśród grupy opracowującej wytyczne</p> <p>Q+, Q++ dowody zaczerpnięte z odpowiednich badań jakościowych wysokiej jakości. Ta kategoria nie jest częścią wytycznych SIGN</p>
Francja	<p><i>French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie (SFR) 2019 [47]</i></p>	<p>Z uwagi na cel analizy poniżej przedstawiono kluczowe części rekomendacji odnoszące się do leczenia farmakologicznego RZS</p> <p><u>W wytycznych przedstawiono następujący podział DMARDs:</u></p> <p>a) csDMARDs – metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksycholochina;</p> <p>b) terapie celowane:</p> <p>- tsDMARDs –tofacytynib, baricitinib;</p> <p>- bDMARDs (w tym oryginalne i biosymilary) – abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rytuksymab, sarilumab, tocilizumab i inne.</p> <p><u>Leczenie I linii:</u></p> <p>- metotreksat jest lekiem I linii leczenia u pacjentów z aktywnym RZS, terapię rozpoczyna się od dawki co najmniej 10 mg/tydzień, a następnie osiąga optymalną dawkę w ciągu nie więcej niż 4–8 tygodni (poziom dowodów Ia, stopień rekomendacji, A, poziom zgody (SD) grupy zadaniowej: 9.3 (1,0), poziom zgody (SD) panelu ekspertów: 8,5 (2,0))</p> <p>- pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD, którzy mają przeciwwskazania lub wczesną nietolerancję metotreksatu, dobrą alternatywą są leflunomid i sulfasalazyna (poziom dowodów Ia, stopień rekomendacji A, poziom zgody (SD) grupy zadaniowej: 9,5 (0,8), poziom zgody (SD) panelu ekspertów: 8,6 (1,7));</p> <p>- w oczekiwaniu na efekty terapii csDMARD można rozważyć doustną lub pozajelitową terapię glikokortykosteroidami, w małej dawce skumulowanej, w miarę możliwości nie dłużej niż 6 miesięcy. Wysokie glikokortykosteroidów powinny być zmniejszane do zera tak szybko, jak to możliwe (poziom dowodów Ia, stopień rekomendacji B, poziom zgody (SD) grupy zadaniowej: 9.0 (1,2), poziom zgody (SD) panelu ekspertów: 8,6 (2,1)).</p> <p><u>Druga i kolejne linie leczenia</u></p> <p>- u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi można rozważyć dołączenie terapii bDMARD lub tsDMARD z zastosowaniem antagonisty TNF, abataceptu, antagonisty szlaku IL-6, inhibitora JAK lub, w szczególnych okolicznościach, rytuksymabu</p> <p>#U pacjentów bez niekorzystnych czynników prognostycznych można rozważyć przejście na inny csDMARD (leflunomid, sulfasalazyna) lub połączenie kilku csDMARD;</p> <p>§Jeśli ta strategia zawiedzie lub jest przeciwwskazana, należy rozważyć terapię celowaną (z bDMARD lub tsDMARD) (poziom dowodów Ib, stopień rekomendacji A#).</p> <p>- wszystkie terapie celowane (bDMARD* lub tsDMARDs#) najlepiej stosować w połączeniu z metotreksatem (poziom dowodów Ia*, Ib#, stopień rekomendacji A, poziom zgody (SD) grupy zadaniowej: 9.5 (0,7), poziom zgody (SD) panelu ekspertów: 9,0 (2,0)).</p>

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych [referencja]	Zalecane leki/ substancje
		<p>- pacjenci, u których pierwsza terapia celowana (bDMARD lub tsDMARD) nie powiodła się, należy przestawić na inną terapię celowaną. W przypadku niepowodzenia pierwotnego, przejście na terapię celowaną, która ma inny mechanizm działania, może zasługiwać na preferencję (poziom dowodów Ia*, stopień rekomendacji A, poziom zgody (SD) grupy zadaniowej: 9.6 (0,6), poziom zgody (SD) panelu ekspertów: 9,0 (1,5).</p> <p style="text-align: center;">Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS</p> <p style="text-align: center;"><small>Poziom zgody: każdy członek panelu oceniał każde zalecenie w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznaczało całkowitą niezgodność, a 10 całkowitą zgodę. Zalecenia oceniano w oparciu o poziom podstawowych dowodów; gdzie A to najwyższa ocena.</small></p>
Chiny	<p style="text-align: center;">Chinese Rheumatology Association (CRA) 2018/2021 [40]</p>	<p style="text-align: center;">Z uwagi na cel analizy poniżej przedstawiono kluczowe części rekomendacji odnoszące się do leczenia farmakologicznego RZS</p> <p>- przy wyborze schematów leczenia należy wziąć pod uwagę liczbę zajętych stawów, wskaźnik opadania erytrocytów, CRP, RF, ACPA i inne wskaźniki (1B). Tymczasem należy wziąć pod uwagę również zmiany pozastawowe. Należy również monitorować częste powikłania, w tym choroby sercowo-naczyniowe, osteoporozę i nowotwory złośliwe (1B);</p> <p>- po zdiagnozowaniu RZS, leczenie csDMARDs powinno być rozpoczęte tak wcześnie, jak to możliwe. Jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się monoterapię metotreksatem (MTX) (1A). U chorych z przeciwwskazaniem do MTX należy rozważyć monoterapię leflunomidem lub sulfasalazyną (1B);</p> <p>- gdy pojedyncza terapia csDMARD nie pozwala osiągnąć celu leczenia, zaleca się połączenie jednego DMARD z innym 1 lub 2 DMARD (2B) lub połączenie jednego DMARD z jednym bDMARD (2B) lub łącz jeden DMARD z jednym tsDMARD (2B).</p> <p>- w przypadku pacjentów z umiarkowaną/wysoką aktywnością choroby zaleca się csDMARDs w połączeniu z terapią glikokortykosteroidami w celu szybkiej kontroli objawów (2B). Podczas leczenia należy ściśle monitorować zdarzenia niepożądane. Zdecydowanie nie zaleca się monoterapii ani długotrwałego stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów (1A).</p> <p>Zaznaczono ponadto, że brak jest przewagi pomiędzy inhibitorami TNF-α, tocilizumabem i tofacytynibem w leczeniu RZS. Jeśli cel leczenia nie może zostać osiągnięty za pomocą csDMARDs połączonych z jedną z 3 kategorii leków, alternatywą powinno być leczenie 1 z pozostałych 2 kategorii leków.</p> <p style="text-align: center;">Nie odniesiono się do możliwości zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS</p> <p style="text-align: center;"><small>Do oceny jakości dowodów naukowych i siły zaleceń zastosowano system ewaluacji (GRADE)</small></p>

ACPA – przeciwciała anty cytrulinowe; bDMARDs – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*); CCP - cykliczny peptyd cytrulinowy; cDMARDs - konwencjonalne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *conventional disease-modifying antirheumatic drugs*); CRP – białko c-reaktywne; csDMARDs – konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*); DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*); IL-6 – interleukina 6, JAK – kinaza Janusowa; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, RCT – randomizowane badanie kliniczne, FR – czynnik reumatoidalny; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*); TTT - leczenie do [osiągnięcia] celu (ang. *treat-to-target*); tsDMARDs – celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*).

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

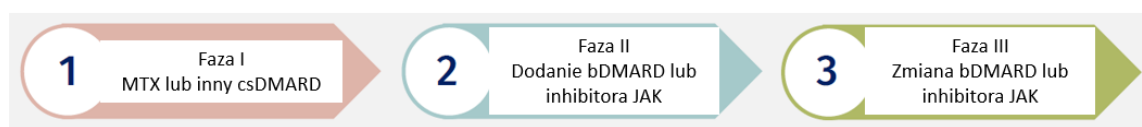
Decyzje dotyczące metody leczenia RZS powinny być uzależnione od aktywności choroby, kwestii bezpieczeństwa, i innych czynnikach/cechach pacjenta takich jak choroby współistniejące czy progresja uszkodzeń strukturalnych [20].

W leczeniu RZS stosowane jest podejście TTT (ang. *treat-to-target*; leczenie do [osiągnięcia] celu), zgodnie z którym podstawowym celem leczenia RZS powinien być stan remisji klinicznej, definiowany jako brak objawów znacznej aktywności zapalnej choroby. Regularne uzyskiwanie i dokumentowanie pomiarów aktywności choroby, powinno odbywać się co 1-3 miesiące dla pacjentów z aktywną chorobą a do czasu osiągnięcia pożądanego celu leczenia terapia lekowa powinna być dostosowywana co najmniej co trzy miesiące.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w leczeniu I linii RZS jest metotreksat, który w razie przeciwwskazań, nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie można zastąpić innym konwencjonalnym syntetycznym DMARDs - leflunomidem, sulfasalazyną czy lekiem antymalarycznym (chlorochiną lub częściej wymienianą hydroksychlorochiną) [10], [20], [40], [44], [45], [46], [47]. Dalsze linie leczenia obejmują:

- terapię skojarzoną csDMARDs;
- csDMARD+ lek biologiczny DMARD (abatacept, rytuksymab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab);
- csDMARD+ **celowany syntetyczny DMARD** (inhibitory JAK – baricytynib, tofacytynib, **filgotynib**, upadacytynib).

Jeśli leczenie bDMARD lub tsDMARD nie powiodło się, należy rozważyć leczenie innym bDMARD lub tsDMARD; jeśli terapia jednym inhibitorem TNF nie powiodła się, można zastosować lek o innym mechanizmie działania lub drugi inhibitor TNF [10], [20], [40], [44]-[47].



Rysunek 2. Schemat leczenia RZS wg wytycznych EULAR [20]. MTX – metotreksat, bDMARDs – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*); csDMARDs – konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*); DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*); JAK – kinaza Janusowa.

Co istotne, grupa zadaniowa EULAR zrewidowała preferencję bDMARDs nad tsDMARDs ze względu na nowe dowody dotyczące skutecznej długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK. Ponadto po niepowodzeniu jednego leku, inny lek

należący do tej samej klasy, to znaczy działający na tę samą cząsteczkę, może nadal być skuteczny. Dlatego pacjenci, reumatolodzy i płatnicy muszą mieć świadomość, że do osiągnięcia celu terapeutycznego często potrzebny jest szeroki wybór leków. W rekomendacjach EULAR filgotynib jest wymieniany jako kolejny preparat z grupy inhibitorów JAK (tsDMARD) [20].

Większość pozostałych wytycznych została wydana przed 2020 rokiem, podczas gdy filgotynib został relatywnie niedawno dopuszczony na terenie Unii Europejskiej do obrotu w leczeniu RZS (wrzesień 2020) [2].

3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM ZPALENIEM STAWÓW

Dostęp do skutecznej terapii wywołującej również szybką odpowiedź na leczenie jest niezwykle istotny przede wszystkim ze względu na konieczność zapobiegania długotrwałym skutkom chorób reumatycznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów. Obejmują one nie tylko trwałą niepełnosprawność ale także znaczące pogorszenie jakości życia. Aktualnie pacjenci cierpiący na RZS mają dostęp do leków biologicznych oraz syntetycznych leków celowanych w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Pomimo wprowadzenie w ciągu ostatnich lat licznych zmian umożliwiających między innymi szybkie włączenia terapii po nieskuteczności klasycznego leczenia, optymalizację dawkowania czy szybki powrót do terapii w przypadku nawrotu aktywnej choroby [65], **wciąż istnieje silna potrzeba dalszych zmian, w tym umożliwienie pacjentom z RZS do programu od stopnia umiarkowanej aktywności choroby (DAS28 >3,2 lub DAS >2,4).** W stanowisku podkreślono, że wszystkie leki we wszystkich programach dedykowanych leczeniu chorób reumatycznych powinny być dostępne dla pacjentów zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.

Istotnym aspektem jest również czas pozostania na terapii aktualnie stosowanymi terapiami. Przerwanie leczenia lekami biologicznymi (w tym anty-TNF) spowodowane jest zazwyczaj:

- brakiem lub utratą odpowiedzi na leczenie – badania wskazują, że 48% pacjentów przerywa stosowanie swojego pierwszego leku biologicznego po medianie czasu wynoszącej 4,1 roku; z kolei 49% chorych, którzy rozpoczęli terapię kolejnym lekiem biologicznym przerywają ją po medianie wynoszącej 3,3 roku;
- działaniami niepożądanymi [66], [67].

Wyniki ogólnopacjentowej ankiety przeprowadzonej na 1805 pacjentach z RZS wskazują, że kwestie związane z leczeniem, w tym objawy choroby, niepowodzenie leczenia, wyczerpanie możliwości leczenia i zaostrenia w wyniku zmiany leku były powodem do niepokoju wśród 55% pacjentów [66]. Brak odpowiedniej odpowiedzi na dostępne terapie może skutkować dalszym życiem pacjentów z bólem i niepełnosprawnością fizyczną.

W związku ze złożonym patomechanizmem i zróżnicowanym obrazem klinicznym RZS oraz osobniczo zmienną odpowiedzią i tolerancją leczenia, wciąż **istnieje potrzeba nowych terapii o różnym mechanizmie działania** [65]. **Dostęp do wielu inhibitorów JAK może pozwolić w ramach indywidualizacji postępowania na znalezienie optymalnej terapii dla danego pacjenta.**

Personalizacja i dostęp do różnorodnych form terapii są kluczowe, ze względu na fakt, iż w przypadku chorób reumatycznych (w tym RZS), zbyt późne lub niewłaściwie dobrane leczenie prowadzić może do poważnego, często nieodwracalnego, upośledzenia sprawności. To z kolei, nierzadko wiąże się z wykluczeniem społecznym, w tym również zawodowym, które dodatkowo wpływać mogą negatywnie na samopoczucie pacjentów. Inhibitory kinaz JAK hamują w różnym stopniu aktywność poszczególnych kinaz janusowych, w związku z czym nie stanowią jednorodnej grupy leków. Co za tym idzie, **niepowodzenie terapii związanej zarówno z nieskutecznością, jak i nietolerancją jednego inhibitora JAK, nie wyklucza efektywnej i bezpiecznej terapii kolejnym lekiem z tej grupy.**

Mając na uwadze aktualne rekomendacje leczenia RZS oraz wyniki randomizowanych badań kontrolnych z zastosowaniem dostępnych i badanych JAK istnieje zasadność i potrzeba ich umieszczenia w programach lekowych we wszystkich liniach leczenia.

4. INTERWENCJA WNISKOWANA

Interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca[®], 200 mg tabletki powlekane) u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy;
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK [1].

Produkt leczniczy Jyseleca[®] (filgotynib) po raz pierwszy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej relatywnie niedawno, bo 24 września 2020 roku, we wskazaniu obejmującym leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca[®] można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX). Następnie, w 2021 roku zarejestrowane zostało kolejne wskazanie dla rozpatrywanej interwencji, tj. leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [2]. W USA firma Gilead (będąca ówczynie podmiotem odpowiedzialnym dla produktu Jyseleca[®]) otrzymała list z pełną odpowiedzią od

amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w sierpniu 2020 r. w kontekście oceny przez agencję pozwolenia na dopuszczenie do obrotu filgotynibu w RZS. FDA nie dopuściła leku do obrotu z uwagi na wątpliwości dotyczące jego wpływu na parametry spermy, do czasu uzyskania pełnych wyników z badań w toku oceniających ten aspekt bezpieczeństwa. Gilead następnie postanowiła nie ubiegać się o zatwierdzenie przez FDA filgotynibu w leczeniu RZS [63].

Mechanizm działania filgotynibu na podstawie danych z ChPL [2]

Filgotynib jest konkurencyjnym względem adenozynotrójfosforanu (ATP) oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnik wzrostu–receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopoezy i erytropoezy, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopoezie. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Filgotynib moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosforylacji ani aktywacji STAT. **W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano > 5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2.** W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach in vitro, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1. W badaniach in vivo na szczurzym modelu ogólne działanie farmakologiczne zależało głównie od metabolitu.

Należy zaznaczyć, że filgotynib, w przeciwieństwie do baricytynibu i tofacytynibu jest inhibitorem JAK drugiej generacji [70]; w przypadku refundacji w programie lekowym B.33 filgotynib byłby pierwszym wysoce selektywnym inhibitorem JAK finansowanym w Polsce. Porównanie wpływu inhibitorów JAK na poszczególne kinazy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Porównanie działania inhibitorów JAK [2], [70], [71], [200], [201].

Inhibitor JAK	Mechanizm działania	Podstawowe dawkowanie	Przeciwwskazania
Filgotynib	Inhibitor JAK, II generacji, Działa selektywnie na JAK1	200 mg, 1x dobowo, doustnie	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - aktywna gruźlica (ang. <i>Tuberculosis</i> , TB) lub aktywne ciężkie zakażenie, - ciąża

Inhibitor JAK	Mechanizm działania	Podstawowe dawkowanie	Przeciwwskazania
Baricytynib	Inhibitor JAK I generacji, Działa na JAK1, JAK2 i JAK3	4 mg, 1x dobę, doustnie	- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą - ciąża
Tofacytynib	Inhibitor JAK, I generacji Działa na JAK1 i JAK2	5 mg, 2x dobę, doustnie	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne. - ciężkie zaburzenia czynności wątroby. - ciąża i laktacja
Upadacytynib*	Inhibitor JAK, II generacji, Działa selektywnie na JAK1	15 mg, 1x dobę, doustnie	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia, - ciężkie zaburzenia czynności wątroby; - ciąża.

*aktualnie nierefundowany w Polsce.

Dawkowanie filgotynibu w analizowanym wskazaniu [2]

Terapia filgotynibem powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zalecana dawka filgotynibu u dorosłych pacjentów z RZS to 200 mg raz na dobę. Produkt Jyseleca® stosuje się doustnie – tabletki można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Nie badano czy tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połykać w całości.

Szczegółowe informacje dotyczące monitorowania terapii i dawkowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w aneksie w rozdz. 10.1.

Skuteczność filgotynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Tabela 21. Skuteczność filgotynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jyseleca® [2], [54].

Akronim badania i metodyka	Populacja	Oceniane interwencje i okres obserwacji	Najważniejsze wyniki
Badanie FINCH I - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, III fazy*	Pacjenci z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX (N=1755)	Fingotynib 200 mg/1x dobę+MTX vs filgotynib 100 mg/1x dobę+MTX vs adalimumab co 2 tyg. +MTX vs placebo+MTX Okres leczenia: 52 tygodnie	W grupach leczonych filgotynibem po 12 i 24 tygodniach odnotowano istotny statystycznie ($p<0,05$) wzrost odsetka pacjentów z: - odpowiedzią ACR20, ACR50, ACR70; - wynikiem DAS28-CRP $\leq 3,2$; - wynikiem DAS-CRP $< 2,6$ w porównaniu z placebo, a także: - istotną redukcję CDAI względem placebo. W 24 tygodniu terapii zastosowanie filgotynibu skutkowało statystycznie istotnym hamowaniem postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu z placebo

Akronim badania i metodyka	Populacja	Oceniane interwencje i okres obserwacji	Najważniejsze wyniki
			<p>oraz istotnym zwiększeniem odsetka pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym.</p> <p>W 12 i 24 tygodniu terapii leczenie filgotynibem w dawce 200 mg powodowało istotną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym w porównaniu do placebo.</p> <p>W 12, 24 i 52 tygodniu terapii porównywalny odsetek pacjentów z grup leczonych filgotynibem i adalimumabem uzyskał odpowiedź na poziomie ACR20, ACR50, ACR70 a ponadto nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy obydwooma lekami w zakresie zmiany CDAI.</p> <p>Zastosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiązało się ponadto z*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wzrostem odsetka pacjentów z wynikiem DAS28-CRP $\leq 3,2$; - wzrostem odsetka pacjentów z wynikiem DAS28-CRP $< 2,6$, <p>po 12 i 24 tygodniach w porównaniu z grupą leczoną adalimumabem.</p>
<p>Badanie FINCH II - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, III fazy</p>	<p>Pacjenci z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologicznymi DMARDs (N=448)</p>	<p>Fingotynib 200 mg/1x dobę+csDMARDs vs fingotynib 100 mg/1x dobę+csDMARDs vs placebo+ csDMARDs</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie</p>	<p>W grupach leczonych filgotynibem po 12 i 24 tygodniach odnotowano istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost odsetka pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedzią ACR20, ACR50, ACR70; - wynikiem DAS28-CRP $\leq 3,2$; - wynikiem DAS-CRP $< 2,6$ <p>w porównaniu z placebo, a także:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotną redukcję CDAI oraz istotną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym w kwestionariuszu HAQ-DI względem placebo.
<p>Badanie FINCH III - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, III fazy</p>	<p>Pacjenci z RZS, wcześniej nieleczeni MTX (N=1249)</p>	<p>Fingotynib 200 mg/1x dobę+MTX 1x/tydzień vs filgotynib 100 mg/1x dobę+MTX 1x/tydzień vs filgotynib 200 mg/1x dobę vs MTX 1x/tydzień</p> <p>Okres leczenia: 52 tygodnie</p>	<p>W grupach leczonych filgotynibem po 12, 24 i 52 tygodniach odnotowano istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost odsetka pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedzią ACR20, ACR50, ACR70; - wynikiem DAS28-CRP $\leq 3,2$; - wynikiem DAS-CRP $< 2,6$ <p>w porównaniu z MTX, a także:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotną redukcję CDAI oraz istotną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym w kwestionariuszu HAQ-DI względem MTX. <p>Leczenie filgotynibem +/-MTX skutkowało statystycznie istotnym hamowaniem postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu MTX w 52. tygodniu a także istotną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym w 12. 24 i 52 tygodniu, mierzoną jako zmiana od punktu wyjściowego w HAQ-DI</p>

*badanie było ukierunkowane na wykazanie *non-inferiority* względem adalimumabu.

ACR20/50/70 – Kryteria odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%; CDAI – ang. *Clinical disease activity index* – wskaźnik klinicznej aktywności choroby; CRP – poziom białka C-reaktywnego; DAS – ang. *Disease activity index* - wskaźnik aktywności choroby; HAQ - ang. *Health assessment questionnaire* - kwestionariusz do oceny jakości życia; MTX – metotreksat; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów.

W badaniach III fazy w wyniku zastosowania filgotynibu wykazano znaczną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej dla klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym odpowiedzi na leczenie wg

kryteriów ACR, obniżenie aktywności choroby mierzonej za pomocą DAS jak również zahamowaniem strukturalnego uszkodzenia stawów w badaniach radiologicznych.

Ponadto w długoterminowym otwartym badaniu fazy II o akronimie DARWIN 3 obserwowano ciągle i trwałe odpowiedzi na leczenie, w tym odpowiedzi ACR20/50/70, które utrzymywały się przez maksymalnie 3 lata u pacjentów, którzy otrzymali filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX [2].

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem filgotynibu (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to: nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych i zawroty głowy [2].

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib) przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 10.1).

Wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową wskazują, że u pacjentów z RZS wykazujących niewystarczającą odpowiedź na csDMARD lub bDMARD najskuteczniejszymi interwencjami były tofacytynib 10 mg + MTX i filgotynib 200 mg + MTX, a ryzyko poważnych działań niepożądanych nie różniło się między grupami stosującymi ww. lekami [56].

Filgotynib w porównaniu do leków biologicznych

Jakkolwiek wykorzystanie leków biologicznych w terapii RZS jest wysokie [69], posiadają one szereg ograniczeń mogących wpływać na skuteczność i komfort terapii, wynikający między innymi z drogi podania (najczęściej podskórnej [206], [203], [204], [207] lub dożyłnej [208], [209]). Wyniki badań wskazują, że:

- około 20% pacjentów przerywa terapię z uwagi na doświadczenie związane z iniekcyjną drogą podania leku;
- około 24% pacjentów stosujących leki w postaci podskórnej wyraża obawy odnośnie bezpieczeństwa podania leku;
- około 43% chorych nie lubi tej formy podania a niektórzy unikają takiej formy podania z uwagi na strach przed igłą [58], [59], [60].

Doustna forma podania leku może być zatem bardziej komfortowa dla takich pacjentów – inhibitory JAK stosowane są doustnie.

Istotne znaczenie w czasie doboru terapii ma także czas rozpoczęcia działania leku – w przypadku filgotynibu, w badaniu FINCH 1 [54], efekt terapii filgotynibem w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX widoczny był już po 2 tygodniach terapii.

Do innych zalet inhibitorów JAK, w tym filgotynibu należy ponadto:

- krótszy okres półtrwania w porównaniu z lekami biologicznymi - możliwość szybkiego przerwania leczenia w razie konieczności, np. u pacjentów wymagających czasowego wstrzymania terapii z powodu operacji;
- długoterminowe działanie leku - w przypadku terapii biologicznej koniec skuteczności leku biologicznego może być wynikiem produkcji autoprzeciwciał oraz/i tworzeniem alternatywnych ścieżek procesu zapalnego;
- niższa immunogenność - leki niebędące białkami mają mniejszy potencjał tworzenia przeciwciał, a także wywoływania reakcji nadwrażliwości;
- możliwość stosowania w monoterapii, w sytuacji występowania przeciwwskazań do stosowania w terapii skojarzonej w MTX lub występowania schorzeń współistniejących [20], [55].

Podsumowując, **filgotynib cechuje się dobrą skutecznością – poprawia jakość życia pod względem funkcjonowania fizycznego, psychicznego a także umożliwia remisję objawów choroby w szerokiej populacji pacjentów z RZS – wcześniej leczonych MTX jak również wcześniej stosujących bDMARDs. Na uwagę zasługuje także dogodna, doustna forma podania leku, w postaci tabletek powlekanych, przyjmowanych raz na dobę (w porównaniu do tofacytynibu stosowanego 2x dobę czy leków biologicznych, które stosowane są w postaci wstrzyknięć podskórnych czy podań dożylnych). Wprowadzenie filgotynibu jako kolejnego inhibitora JAK do terapii RZS rozszerzy gamę dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów i pozwoli na zindywidualizowany dobór leczenia.**

5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [49], na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.: wykaz świadczeń gwarantowanych, analiza rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej, konsultacje z ekspertami klinicznymi oraz rejestry.

Dodatkowo, zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [53].

Produkt leczniczy Jyseleca® (filgotynib) wskazany jest do stosowania w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia [2].

Zgodnie z proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym [1], wnioskowaną populację pacjentów zawężono względem zarejestrowanego wskazania do chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło **niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi**, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub **po niepowodzeniu terapii metotreksatem** w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z **występowaniem czynników złej prognozy** zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR z **dużą aktywnością choroby**, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Ponadto założono możliwość stosowania filgotynibu u pacjentów z niepowodzeniem leczenia jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub baricytynibem lub tofacytynibem (tj. innymi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) [1].

Opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej standardowe leczenie RZS rozpoczynane jest od stosowania konwencjonalnych syntetycznych DMARDs – w pierwszej kolejności metotreksatu, który w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie można zastąpić innym konwencjonalnym syntetycznym DMARDs - leflunomidem, sulfasalazyną czy lekiem antymalarycznym [20]-[40]. Dalsze linie leczenia obejmują kojarzenie csDMARDs, lub dodanie biologicznych DMARDs (abatacept, rytuksymab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sarilumab) bądź celowanych syntetycznych DMARDs (inhibitorów JAK - baricytynib, tofacytynib, filgotynib, upadacytynib). Jeśli leczenie bDMARD lub tsDMARD nie powiodło się, należy rozważyć leczenie innym bDMARD lub tsDMARD; jeśli terapia jednym inhibitorem TNF nie powiodła się, można zastosować lek o innym mechanizmie działania lub drugi inhibitor TNF [20]-[40].

Opcje terapeutyczne refundowane i stosowane w Polsce w analizowanym wskazaniu

a) niesteroidowe leki przeciwzapalne - biorąc pod uwagę, że w analizowanym wskazaniu NLPZ stosuje się jako leczenie objawowe w celu redukcji bólu, zazwyczaj równocześnie ze stosowaniem DMARDs, **zostały one włączone z grona komparatorów [3].**

b) glikokortykosteroidy (GKS) – preparaty te mogą być stosowane jednocześnie z DMARDs podczas rozpoczynania lub zmiany csDMARDs, ale należy ograniczać stosowanie GKS tak szybko, jak to możliwe [20]-[40], **w związku z czym GKS zostały włączone z grona komparatorów.**

c) csDMARDs – leki te stosowane są w ramach I linii leczenia RZS; kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.33 dla RZS zakładają niepowodzenie terapii csDMARDs a ponadto metotreksat, najczęściej stosowany csDMARD może być podawany jednocześnie z wnioskowaną interwencją [20]-[40], stąd **csDMARDs też zostały odrzucone z grona potencjalnych komparatorów dla filgotynibu.**

d) leki biologiczne (bDMARDs)

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 roku [41], w Polsce chorzy RZS leczeni są w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach którego finansowane jest leczenie lekami biologicznymi w skojarzeniu z metotreksatem lub w przypadku jego nietolerancji z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMARDs)/ immunosupresyjnym:

- inhibitorami TNF: etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, adalimumabem, certolizumabem pegolem (w I lub kolejnych liniach leczenia w ramach programu);
- inhibitorem interleukiny 6 – tocilizumabem (w formie dożylniej lub podskórnej) w ramach I lub kolejnych linii leczenia w programie;
- przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 – rytuksymabem (jedynie pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem, zatem w kolejnych liniach leczenia w programie lekowym B.33).

e) celowane syntetyczne DMARDs

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 roku [41], w Polsce chorzy RZS leczeni są w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia

stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach którego finansowane jest leczenie lekami biologicznymi w skojarzeniu z metotreksatem lub w przypadku jego nietolerancji z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMARDs)/ immunosupresyjnym następującymi tsDMARDs – będącymi inhibitorami JAK:

- tofacytynibem w ramach I lub kolejnych linii leczenia w programie;
- baricytynibem w ramach I lub kolejnych linii leczenia w programie.

Ponadto jako komparator rozpatrzono upadacytynib, który w lipcu 2021 roku uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości jak również pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą refundacji w RZS w ramach programu lekowego B.33 [68], niemniej jednak nadal nie znalazł się liście leków refundowanych. Niemniej jednak istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że uzyska refundację w najbliższej przyszłości.

Zatem zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [53], zatem jako potencjalne komparatory dla filgotynibu w populacji docelowej rozpatrzono:

- w I linii leczenia w Programie lekowym: inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab; inhibitor IL-6: tocilizumab oraz inhibitory JAK: baricytynib, tofacytynib i upadacytynib;
- w II lub kolejnej linii leczenia w Programie lekowym (tj. po niepowodzeniu terapii inhibitorem/-ami anty – TNF lub baricytynibem lub tofacytynibem lub tocilizumabem): inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab; inhibitor IL-6: tocilizumab, inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib oraz anty-CD20 - rytuksymab.

Wybór najodpowiedniejszych komparatorów dla filgotynibu spośród DMARDs refundowanych w ramach programu lekowego B.33

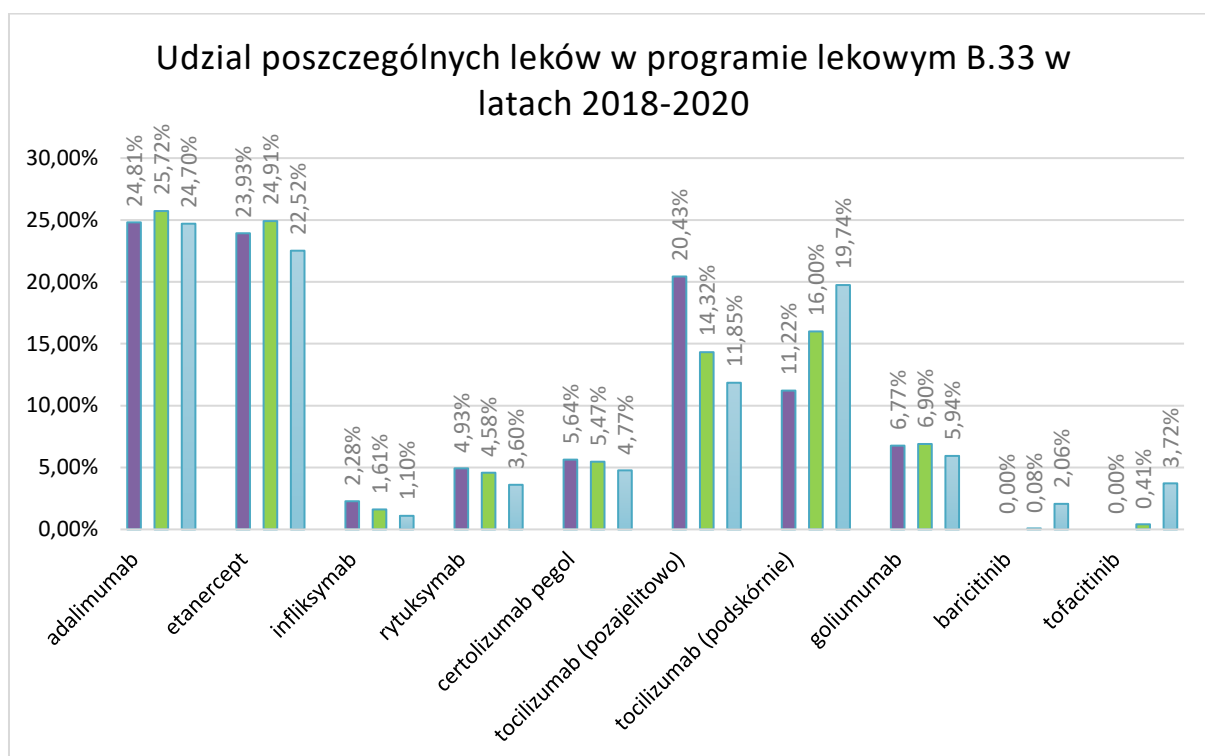
Rozpatrując mechanizm działania, najodpowiedniejszymi komparatorami dla filgotynibu, będącego inhibitorem JAK, powinien być w pierwszej kolejności inny refundowany inhibitor JAK – aktualnie w Polsce u pacjentów z RZS finansowane są dwa inhibitory JAK – tocilizumab i baricytynib (oba zarówno w I oraz w kolejnych liniach leczenia w programie B.33), a w niedalekiej przyszłości z wysokim prawdopodobieństwem, również upadacytynib.

Pomimo różnego stopnia działania poszczególnych inhibitorów JAK na różne kinazy Janusowe, biorąc pod uwagę ogólny mechanizm działania leki z tej grupy będą stanowiły najodpowiedniejsze, główne komparatory dla filgotynibu we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają również stosowanie biologicznych DMARDs, głównie inhibitorów TNF, bez szczególnych preferencji co do konkretnego leku z tej grupy. Analizując udział poszczególnych biologicznych DMARDs wykorzystywanych w leczeniu pacjentów z programu lekowego B.33 widoczne są wyraźne różnice pomiędzy 5 stosowanymi inhibitorami TNF (Rysunek 3, Tabela 32, a także Aneks Tabela 32, Rysunek 4): zdecydowanie najwyższy udział przypada dwóm lekom, tj. adalimumabowi i etanerceptowi, i udziały te utrzymują się na stałym, bardzo wysokim poziomie na przestrzeni lat 2018-2020. W przypadku pozostałych 3 inhibitorów TNF tj. infliksymabu, certolizumabu pegol i golimumabu udział jest relatywnie niski, nie przekracza 7% a ponadto maleje od roku 2018, w związku z czym szansa, że interwencja wnioskowana zastąpi te leki jest teoretycznie możliwa, ale w praktyce bardzo niska.

Oprócz inhibitorów TNF, wysoki udział w programie lekowym ma tocilizumab, będący inhibitorem IL-6; udział ten na przestrzeni ostatnich lat pozostaje ogólnie stały, przy czym zmniejsza się dla postaci dożylniej na rzecz postaci przeznaczonych do podania podskórnego.

Ostatnim lekiem z grupy biologicznych DMARDs rozpatrywanym jako komparator dla filgotynibu jest rytuksymab, będący mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty CD-20. Zastosowanie tego leku w programie lekowym B.33 jest bardzo niskie (do 5%) i sukcesywnie obniża się, a ponadto, zgodnie z opinią eksperta ankietowanego na rzecz analizy weryfikacyjnej dla upadacytynibu, rytuksymab jest stosowany przede wszystkim w ostatniej linii leczenia RZS [68]. Zalecenia odnoszące się do bDMARD wykluczają rytuksymab, chyba że pacjenci wykazali niewystarczającą odpowiedź na inhibitory TNF lub mają historię choroby limfoproliferacyjnej, dla której rytuksymab jest zatwierdzoną terapią [44].



Rysunek 3. Udział procentowy poszczególnych DMARDs w programie lekowym B.33 w latach 2018 (kolor fioletowy) do 2020 (kolor niebieski) na podstawie danych z uchwał Rady NFZ [69].

Inne mechanizmy działania do wnioskowanej interwencji i wynikająca z tego niska szansa na zastąpienie przez filgotynib leków biologicznych wskazują, że leki te nie będą stanowiły odpowiednich komparatorów. Niemniej jednak zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [53], w związku z czym adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab i rytuksymab uznano za dodatkowe opcje do porównania z filgotynibem.

Przyjęte podejście potwierdzają wyniki ankiet skierowanych do ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii [61], wskazujące, że dobór leczenia jest uzależniony od indywidualnej sytuacji pacjenta np.:

- w przypadku planowanych zabiegów np. chirurgicznych leki o krótkim półokresie półtrwania np. preferowane są inhibitory JAK;
- jeśli nie można zastosować terapii skojarzonej z MTX – inhibitory JAK są preferowane w monoterapii, podobnie jak tocilizumab;
- preferencja doustnej formy podania wynikająca np. z niechęci pacjenta do iniekcji lub trudności w podawaniu iniekcji podskórnych, skórne reakcje uczuleniowe, kłopot w przechowywaniu leków

biologicznych w odpowiednich warunkach – preferowana inhibitory Jak – podawane doustnie, pozostałe leki, w tym inhibitory TNF – podanie podskórne);

- obecność chorób współistniejących – np. przewlekłej choroby nerek czy wątroby (uwzględniając zróżnicowany metabolizm poszczególnych leków z tej grupy);
- immunogenność w wywiadzie, tworzenie przeciwciał przeciwko lekowi – preferowane inhibitory JAK.

W opinii ekspertów udział inhibitorów JAK w programie lekowym B.33 będzie wzrastał w kolejnych latach [61].

Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla filgotynibu w analizowanym wskazaniu wybrano:

- w ramach I linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib (jako podstawowe komparatory) a także adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab i tocilizumab (jako dodatkowe opcje);
- w ramach II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym B.33: tofacytynib, baricytynib i upadacytynib (jako podstawowe komparatory) oraz adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab, tocilizumab i rytuksymab (jako dodatkowe opcje).

Szczegółowe informacje o komparatorach dotyczące dawkowania, wskazań i przeciwwskazań na podstawie ich ChPL, przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 10.2.

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.

6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR np. (ACR20, ACR50, ACR70 itp.) lub EULAR;
 - ocena zmiany aktywności choroby za pomocą DAS, DAS28, SDAI, CDAI;
 - remisja choroby;

- ocena funkcji/zdolności funkcjonalnych pacjenta - kwestionariusze HAQ, MDHAQ (ang. *Multidimensional health assessment questionnaire*; Wielowymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia);
- radiograficzna ocena uszkodzenia stawów np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijd;
- ocena poziomu markerów stanu zapalnego w tym m.in.: poziomu białka C-reaktywnego (CRP), ESR (OB),
- ocena liczby obrzękniętych, tkliwych stawów;
- ocena czasu trwania porannej sztywności stawów;
- ocena możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków (np. csDMARDs);
- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (w tym nasilenia bólu);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu,
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Zgodnie z wytycznymi EMA dedykowanymi ocenie produktów leczniczych w RZS [48] oraz wytycznymi ACR [20] do udokumentowania skuteczności leków należy stosować złożone punkty końcowe odzwierciedlające różne objawy podmiotowe i przedmiotowe. W tym celu można zastosować zwalidowane złożone skale oceny aktywności choroby, takie jak DAS28-ESR i DAS28-CRP, uproszczony wskaźnik aktywności choroby (SDAI) lub wskaźnik aktywności klinicznej choroby (CDAI), z ustalonymi kryteriami odcięcia dla:

- remisji (DAS28- ESR lub -CRP < 2,6, SDAI ≤ 3,3, CDAI ≤ 2,8);
- niskiej aktywności choroby (DAS28-ESR lub -CRP < 3,2, SDAI ≤ 11, CDAI ≤ 10) [48].

DAS-28-ESR lub DAS-28-CRP są powszechnie stosowane w praktyce do monitorowania aktywności choroby u pacjentów. Uznaje się jednak, że istnieją pewne ograniczenia tych narzędzi i pacjenci mogą nadal mieć trwający stan zapalny w momencie remisji, np. zdefiniowany przez DAS28-CRP. Dlatego ACR-EULAR opracowała bardziej rygorystyczne kryteria remisji. Kryteria te składają się z definicji Boole'a, w tym liczby tkliwych i opuchniętych stawów ≤ 1 i CRP ≤ 1 mg/dl, lub definicji opartej na indeksie, z SDAI ≤ 3,3. Oprócz wyżej wymienionych docelowych punktów końcowych należy oceniać odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (np. ACR20, ACR50, ACR70, które odzwierciedlają poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych w stosunku do wartości wyjściowych o odpowiednio 20, 50 lub 70%) [48].

Poziomy CRP oraz ESR stanowią surogatowe punkty końcowe. Są one jednak ściśle związane z istotnymi klinicznie punktami końcowymi – ich wartości zawierające się w granicach normy należą do kryteriów świadczących o braku aktywności choroby [48].

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (filgotynibu) oraz komparatorów głównych - baricytynibu, tofacytynib i upadacytynib oraz dodatkowych - tocilizumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, certolizumabu pegol, infliksymabu, rytuksymabu) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u osób dorosłych.

Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana (filgotynib) oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (luty 2022).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Filgotynib (Jyseleca®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [71]	Brak opinii [71]	Brak opinii [71]
Baricytynib [komparator]	Brak opinii [71]	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2018 z dnia 21 maja 2018 roku [72] Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN: 3837000170825, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.	Rekomendacja nr 52/2018 z dnia 25 maja 2018 roku [73] Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN: 3837000170825, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.
		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2021 z dnia 31 maja 2021 roku [74] Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170825, • Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170740, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do poziomu innego inhibitora JAK - tofacitinibu. Rada uważa, że powinien być zmieniony punkt 7 wskazań.	Rekomendacja nr 63/2021 z dnia 31 maja 2021 roku [75] Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170825 • Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170740, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08. bezpłatnie dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej (pod warunkiem, który został utajniony).
Tofacytynib [komparator]	Brak opinii [71]	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku [76] Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod EAN: 5907636977100, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10	Rekomendacja nr 58/2018 z dnia 14 czerwca 2018 roku [77] Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		M05, M06, M08)", w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów. Rada nie zgłaszała uwag do programu lekowego.	agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)" pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania tofacytynibu do kosztów leczenia certolizumabem.
Tocilizumab [komparator]	Brak opinii [71]	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku [78]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 5909990678273, • RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 590999067825, • RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990678266, • RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, kod EAN 5902768001075, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za właściwe dalsze, znaczące obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmu RSS.</p> <p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku [80]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 - M 05, M 06, M 08)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłosiła uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada zgłosiła uwagi do projektu programu lekowego - konieczność modyfikacji wymagają kryteria wyłączenia z programu w zakresie</p>	<p><u>Rekomendacja nr 85/2019 z dnia 14 października 2019 r. [79]</u></p> <p>Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml; • RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; • RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml; • RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)" pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017r. [81]</u></p> <p>Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)".</p> <p><u>Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. [84]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)".</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>dotyczącym sekwencyjnego leczenia inhibitorami TNF alfa i tocilizumabu (pkt 4.1 kryteria wyłączenia z programu – zastąpienie zwrotu „albo” zwrotem „i/lub” umożliwiającym sekwencyjne stosowanie tocilizumabu).</p> <p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. [83]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku. Rada sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109-111/2012 z dnia 30 października 2012 r. [85]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”. Jednocześnie Rada pozytywnie zaopiniowała finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w</p>	<p>stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku.</p> <p><u>Rekomendacja nr 99-101/2012 z dnia 30 października 2012 r. [86]</u></p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”. Jednocześnie, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.	
Adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab	-	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r. [82]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” we wnioskowanym kształcie.</p> <p>Jednocześnie, w odniesieniu do szczegółowych zakresów stosowania ww. leków we wnioskowanym programie Rada uważa:</p> <p>1. W części dotyczącej reumatoidalnego zapalenia stawów:</p> <p>a. za zasadne stosowanie innego inhibitora TNF alfa w sytuacjach: alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitora TNF alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie,</p> <p>b. za niezasadne stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,</p> <p>c. za niezasadne stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,</p> <p>d. za zasadne zastosowanie w szczególnych przypadkach (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za niezasadne zastosowanie w szczególnych przypadkach inhibitora TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem</p> <p>e. za niezasadne stosowanie adalimumabu, golimumabu, certolizumabu, etanerceptu, tocilizumabu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. z sulfasalazyną lub leflunomide.</p>	-
Adalimumab [komparator]	-	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2018 z dnia 19 marca 2018 roku [87]</u>	<p><u>Rekomendacja nr 23/2018 z dnia 22 marca 2018 r. [88]</u></p> <p>Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki), kod EAN: 5909990005031, • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki, kod EAN: 5909990005055, • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 8054083011905, • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaziki, kod EAN: 8054083011912, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, za niewystarczający i proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu.</p> <p>Rada proponuje zmianę nazwy programu lekowego na „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”.</p>	<p>wstrzykiwacze + 2 gaziki,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki, • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki), • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, <p>we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.</p>
Upadacetynib [komparator]	-	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2020 z dnia 19 października 2020 roku [89]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zwiększenia efektywności kosztowej w stosunku do wszystkich komparatorów w populacji nieleczonych wcześniej w programie lekowym B.33. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 76/2020 z dnia 29 października 2020 r. [90]</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334 w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zbliżenia kosztów terapii do najtańszych komparatorów.</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Golimumab [komparator]	-	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. [91]</u></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. [92]</u></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. [93]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawką, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p>
Certolizumab pegol [komparator]	-	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r. [94]</u></p>	<p><u>Rekomendacja nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r. [95]</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatem nie uzyskano remisji. Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach nie ma wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby o kolejne 1,2. Z kolei u pacjentów odpowiadających wyraźnie na leczenie terapia powinna być kontynuowana przez kolejny jeden rok, z monitorowaniem odpowiedzi co 90 dni. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu, ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków.</p> <p>Rada proponuje obniżenie ceny leku do poziomu cen obecnie stosowanych leków anty-TNF. Lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długoczasowym podawaniu.</p>	<p>pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach wnioskowanego programu lekowego Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.</p>
Etanercept, adalimumab, infliksimab,	<p><u>Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. [97]</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w</p>	-	-

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.		

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Jak dotychczas filgotynib w leczeniu RZS nie stanowił przedmiotu oceny AOTMiT, stąd zarówno Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT nie wydali stanowisk/rekomendacji odnoszących się do zasadności finansowania ze środków publicznych wnioskowanej interwencji.

Finalnie, w przypadku wszystkich komparatorów (tofacytynibu, baricytynibu, upadacytynibu, tocilizumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, certolizumab pegol, golimumabu i rytuksymabu) zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT odnieśli się pozytywnie w stosunku do ich refundacji w leczeniu RZS.

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla filgotynibu (interwencji wnioskowanej) i komparatorów (baricytynibu, tofacytynibu, tocilizumabu, adalimumabu, etanerceptu, upadacytynibu, golimumabu, certolizumabu pegol, infliksymabu, rytuksymabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 23].

Tabela 23. Oceniana interwencja wnioskowana (filgotynib) i komparatory, w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (luty 2022).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Filgotynib [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [98]	-
	Baricytynib [komparator]	Decyzja odroczone w 2017 roku [99], [100] Pozytywna rekomendacja [101] PBAC zalecił umieszczenie baricytynibu na liście refundacyjnej w leczeniu: reumatoidalne zapalenie stawów, na zasadzie minimalizacji kosztów w stosunku do najmniej kosztownego biologicznego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby.	Lipiec, listopad 2017 Marzec 2018
	Tofacytynib [komparator]	Pozytywna rekomendacja [102] PBAC zalecił umieszczenie tofacytynibu na liście leków refundowanych w leczeniu ciężkiego czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów spełniających określone kryteria, na podstawie minimalizacji kosztów względem adalimumabu. Równie skuteczne dawki to tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę i adalimumab 40 mg podskórnie co dwa tygodnie. Biorąc pod uwagę dowody na statystycznie istotne i większe zmiany parametrów lipidowych wynikających z	Marzec 2015

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		leczenia tofacytynibem, PBAC uznał, że uwzględnienie kosztów leczenia hipercholesterolemii dla pewnej części pacjentów byłoby właściwe jako rekompensata kosztów.	
	Tocilizumab [komparator]	Pozytywne rekomendacje [103] PBAC wydał szereg pozytywnych opinii dotyczących umieszczenia na liście leków refundowanych tocilizumabu (w formie dożylniej lub podskórnej) w leczeniu ciężkiego, aktywnego RZS (w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii), w I linii leczenia lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF	Lipiec 2009- lipiec 2018
	Adalimumab [komparator]	Pozytywne rekomendacje [104] PBAC wydał szereg pozytywnych opinii dotyczących umieszczenia na liście leków refundowanych adalimumabu (produktu oryginalnego Humira, oraz produktów biopodobnych) w leczeniu ciężkiego, aktywnego RZS.	2007-2020
	Etanercept [komparator]	Pozytywne rekomendacje [105] PBAC wydał szereg pozytywnych opinii dotyczących umieszczenia na liście leków refundowanych etanerceptu (produktu oryginalnego Enbrel, oraz produktów biopodobnych) w leczeniu ciężkiego, aktywnego RZS.	2005-lipiec 2021
	Upadacytynib [komparator]	Pozytywne rekomendacje [105] PBAC zalecił umieszczenie upadacytynibu na liście leków refundowanych we wskazaniu obejmującym leczenie aktywnego, poważnego (ang. <i>severe</i>) RZS, w uwzględnieniu minimalizacji kosztów z najtańszym biologicznym DMARD (2019 rok)	Listopad 2019 Listopad 2020
	Golimumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [107] PBAC zalecił wpisanie golimumabu na listę leków refundowanych, skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów na podstawie minimalizacji kosztów z adalimumabem i etanerceptem.	Lipiec 2010
	Certolizumab pegol [komparator]	Pozytywne rekomendacje [108], [109], [110] PBAC wydał szereg pozytywnych opinii dotyczących umieszczenia na liście leków refundowanych certolizumabu pegol w leczeniu ciężkiego, aktywnego RZS.	Lipiec 2010 - Marzec 2017
	Inflixymab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [110] PBAC wydał szereg pozytywnych opinii dotyczących umieszczenia inflixymabu oraz produktów biopodobnych na liście leków refundowanych dla pacjentów dorosłych z ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów.	Marzec 2003- listopad 2020
	Rytuksymab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [111] PBAC zalecił wpisanie na listę leków refundowanych rytuksymabu i produktów biopodobnych w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z RZS, u których nie udało się wykazać odpowiedzi na co najmniej jeden inhibitor TNF.	Czerwiec 2007- marzec 2018
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Filgotynib [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji, wnioski dotyczący zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS nie został przyjęty do oceny w 2020 roku i dobrowolnie wycofany przez sponsora w lutym 2021 roku [113]	2021
	Baricytynib	Pozytywna rekomendacja [114]	Sierpień 2019

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	[komparator]	<p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) zaleca refundację baricytynibu w połączeniu z MTX w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs jest niewystarczająca, jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią RZS otrzymujący stabilne dawki DMARDs, u których odpowiedź na leczenie była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja na jeden lub więcej DMARDs. 2. Baricytynib powinien być stosowany wyłącznie w połączeniu z MTX (samodzielnie lub z innymi konwencjonalnymi DMARDs [cDMARDs]). 3. Baricytynibu nie należy stosować w połączeniu z innymi biologicznymi DMARD (bDMARD), w tym inhibitorami kinazy Janusowej (JAK). <p>Kryteria zaprzestania leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie w przypadku braku odpowiedzi do 12 tygodni. Odpowiedź na leczenie jest definiowana jako osiągnięcie ACR20 do 12. tygodnia. <p>Warunki przepisywania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent powinien być pod opieką reumatologa. 2. Dzienna dawka baricytynibu nie może przekraczać 2 mg. <p>Warunki cenowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koszt leczenia baricytynibem powinien skutkować oszczędnościami w porównaniu z kosztem leczenia najtańszym alternatywnym bDMARD. 	
	Tofacytynib [komparator]	Brak rekomendacji, wniosek dotyczący zastosowania tofacytynibu w leczeniu RZS został anulowany [115]	Październik 2019
	Tocilizumab [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [116] Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) zaleca umieszczenie tocilizumabu na liście leków refundowanych dla osób dorosłych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią RZS, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie DMARD, jak i inhibitorów TNF alfa.</p> <p>Pozytywna rekomendacja [117] Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) zaleca umieszczenie podskórnego (SC) tocilizumabu w leczeniu pacjentów z aktywną postacią RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD), inhibitorów TNF alfa lub zarówno DMARD, jak i inhibitorów TNF, jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie w podobny sposób do dożylnego (IV) tocilizumabu. • całkowity koszt leczenia tocilizumabem podskórnym nie powinien przekraczać całkowitego kosztu leczenia tocilizumabem i.v. 	Listopad 2010 Luty 2015
	Adalimumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [119] CEDAC zaleca umieszczenie adalimumabu na liście refundacyjnej dla pacjentów z aktywnym RZS o	Luty 2005

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy spełniają aktualne kryteria planu leków na finansowanie infliksymabu lub etanerceptu (tj. pacjenci muszą być oporni lub nietolerować co najmniej dwóch silnych leków DMARD, w tym metotreksatu i leflunomidu). Liczba dawek powinna być ograniczona do dwudziestu sześciu dawek 40 mg na rok bez dozwolonego zwiększania dawki. Adalimumabu nie należy stosować w skojarzeniu z innymi antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF).	
	Etanercept [komparator]	<p>Pozytywne rekomendacje [120] dotyczące leków biopodobnych do dotychczas refundowanego etanerceptu</p> <p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) zaleca refundację leku Erelzi (biopodobny etanercept) zgodnie z zatwierdzonymi przez Health Canada wskazaniami do leczenia RZS, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) oraz zeszytyniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jeżeli spełnione są następujące kryteria i warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do stosowania u pacjentów, dla których etanercept jest uważany za najwłaściwszą opcję leczenia. <p>Warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwrot w sposób podobny do Enbrel. • Koszt leczenia lekiem Erelzi powinien zapewnić znaczne oszczędności w jurysdykcjach w porównaniu z kosztami leczenia istniejącymi produktami etanercept. 	Październik 2016-lipiec 2017
	Upadacetynib [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [121]</p> <p>CDEC zaleca, aby upadacetynib był refundowany do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z metotreksatem lub innymi csDMARDs w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), jeśli spełnione są następujące warunki.</p> <p>Kryteria inicjacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią RZS przyjmujący stałe dawki leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD), którzy mieli niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na metotreksat. 2. Upadacetynib nie powinien być stosowany w połączeniu z innymi biologicznymi DMARD (bDMARD) lub inhibitorami JAK. 	Luty 2020
	Golimumab [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [121]</p> <p>Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) zaleca refundację golimumabu (w postaci podskórnej i dożylniej) w skojarzeniu z metotreksatem na takich samych zasadach jak inne inhibitory TNFα w przypadku umiarkowanego i ciężkiego aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów.</p>	Marzec 2010, lipiec 2014
	Certolizumab pegol [komparator]	<p>Negatywna rekomendacja [123]</p> <p>Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) zaleca, aby certolizumab pegol nie był refundowany w RZS, z uwagi na ograniczoną jakość badań dla tego leku i dostępność innych opcji terapeutycznych..</p>	Maj 2010

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	<p>Infliksymab [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [124] Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania infliksymab w postaci podskórnej u dorosłych pacjentów z aktywnym RZS umiarkowanym do ciężkiego, podobnie jak infliksymab w postaci dożylniej.</p> <p>Pozytywne rekomendacje [123] Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania leku biopodobnego do infliksymabu (Renflexis, Inflectra) w refundowanych wskazaniach dla leku oryginalnego, w tym z RZS.</p>	<p>Wrzesień 2016</p> <p>Luty 2018, Listopad 2014</p>
	<p>Rytuksymab [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [126] Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) zaleca, aby rytuksymab stosowany w skojarzeniu z metotreksatem znalazł się na liście leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na terapię lekiem anti-TNF. Rytuksymabu nie należy stosować jednocześnie z lekami anti-TNF.</p>	<p>Luty 2007</p>
<p>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</p>	<p>Filgotynib [Interwencja wnioskowana]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [127]</p> <p>1. Filgotynib z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego RZS u osób dorosłych, u których choroba nie zareagowała na intensywną terapię 2 lub więcej konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (csDMARD), tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba ma umiarkowane lub ciężkie nasilenie (wynik aktywności choroby [DAS28] 3,2 lub wyższy) i firma dostarcza filgotynib zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>2. Filgotynib z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego RZS u osób dorosłych, u których choroba nie zareagowała na inne DMARDs, w tym co najmniej 1 biologiczny DMARD, lub którzy nie mogą zastosować bDMARDs, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba ma ciężkie nasilenie (DAS28 powyżej 5,1) i nie można zastosować rytuksymabu i firma dostarczy filgotynib zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>3. Filgotynib z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego RZS u osób dorosłych, u których choroba nie odpowiedziała na leczenie rytuksymabem i co najmniej 1 biologicznym DMARD, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba ma ciężkie nasilenie (DAS28 powyżej 5,1) i firma dostarczy filgotynib zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>4. Filgotynib można stosować w monoterapii, gdy metotreksat jest przeciwwskazany lub nietolerowany przez pacjenta.</p>	<p>Luty 2021</p>
	<p>Baricytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [128]</p> <p>1. Baricytynib z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego RZS u osób dorosłych, u których odpowiedź choroby na intensywną terapię kombinacją konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs) jest niewystarczająca, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba ma ciężkie nasilenie (wynik aktywności choroby [DAS28] powyżej 5,1) i firma zapewni baricytynib z uzgodnioną zniżką. <p>2. Baricytynib z</p>	<p>Sierpień 2017</p>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego RZS u osób dorosłych, których choroba nie odpowiedziała na inne DMARDs, w tym co najmniej 1 biologiczny DMARD, lub którzy stosować innego leku, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba ma ciężkie nasilenie (DAS28 powyżej 5,1) i nie można stosować rytuksymabu i firma zapewni baricytynib z uzgodnioną zniżką. <p>3. Baricytynib można stosować w monoterapii u osób, które nie mogą przyjmować metotreksatu z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji</p>	
	<p>Tofacytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [129]</p> <p>1. Tofacytynib z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego RZS u osób dorosłych, u których odpowiedź na intensywną terapię skojarzoną konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) jest niewystarczająca, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba ma ciężkie nasilenie (wynik aktywności choroby [DAS28] powyżej 5,1) i firma zapewni tofacytynib z uzgodnioną zniżką. <p>2. Tofacytynib z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego RZS u osób dorosłych, których nie uzyskano odpowiedzi na inne DMARD, w tym co najmniej 1 biologiczny DMARD, lub którzy nie mogą stosować takich leków, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba ma ciężkie nasilenie (DAS28 powyżej 5,1) i nie można zastosować rytuksymabu i firma zapewni tofacytynib z uzgodnioną zniżką. <p>3. Tofacytynib można stosować w monoterapii u osób dorosłych, które nie mogą przyjmować metotreksatu z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji</p>	<p>Październik 2017</p>
	<p>Tocilizumab [komparator],</p> <p>Adalimumab [komparator],</p> <p>Etanercept [komparator],</p> <p>Infliksymab [komparator],</p> <p>Certolizumab pegol [komparator],</p> <p>Golimumab [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [131] Adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab i abatacept, wszystkie w połączeniu z metotreksatem, są zalecane jako opcje leczenia RZS tylko wtedy, gdy: choroba jest ciężka, to znaczy wskaźnik aktywności choroby (DAS28) wyższy niż 5,1 i choroba nie zareagowała na intensywną terapię kombinacją csDMARD) a firmy dostarczą certolizumab pegol, golimumab, abatacept i tocilizumab zgodnie z ustaleniami. Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol lub tocilizumab mogą być stosowane w monoterapii u osób, które nie mogą przyjmować metotreksatu z powodu przeciwwskazań lub z powodu nietolerancji.</p> <p>Pozytywna rekomendacja [130]</p> <p>Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskano niewystarczającą odpowiedź na DMARDs i inhibitor TNF, a pacjent nie może otrzymywać rytuksymabu z powodu przeciwwskazania lub dlatego, że rytuksymab został wycofany z powodu zdarzenia niepożądanego, a tocilizumab jest stosowany po niepowodzeniu inhibitora TNF, - lub choroba zareagowała niewystarczająco na jedną lub więcej terapii inhibitorami TNF i rytuksymabem; 	<p>Styczeń 2016</p> <p>Luty 2012</p>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		- producent zapewni tocilizumab z uzgodnionym rabatem.	
	Certolizumab pegol [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [135] Certolizumab pegol w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym chociaż jednym inhibitorem TNF) była nieadekwatna lub terapia tymi lekami była nietolerowana, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywność choroby jest ciężka, - rytuksymab jest przeciwwskazany lub nietolerowany, - firma zapewnia certolizumab pegol z uzgodnionym schematem dostępu pacjenta. 	Październik 2016
	Adalimumab [komparator], Etanercept [komparator], Inflixymab [komparator], Rytuksymab [komparator]	<p>Pozytywne rekomendacja [132] Adalimumab, etanercept i inflixymab, wszystkie z skojarzeniu z metotreksatem, są zalecane jako opcje leczenia czynnego RZS u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - intensywna terapia 2 lub więcej konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) nie doprowadziła do wystarczającej kontroli choroby i - choroba jest umiarkowanie nasilona (wynik aktywności choroby [DAS28] od 3,2 do 5,1) i firmy dostarczają adalimumab, etanercept i inflixymab po takich samych lub niższych cenach niż uzgodnione. Adalimumab i etanercept można stosować w monoterapii, gdy metotreksat jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany. <p>Pozytywna rekomendacja [133] Adalimumab, etanercept, inflixymab, rytuksymab i abatacept, każdy w skojarzeniu z metotreksatem, są zalecane jako opcje leczenia wyłącznie dla osób dorosłych z ciężkim czynnym RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na inne DMARD, w tym co najmniej jeden inhibitor TNF, i którzy nie mogą otrzymywać terapii rytuksymabem, ponieważ mają przeciwwskazania do leczenia rytuksymabem lub gdy rytuksymab jest odstawiony z powodu zdarzenia niepożądanego. Monoterapia adalimumabem i monoterapia etanerceptem są zalecane jako opcje leczenia dla osób dorosłych z ciężkim czynnym RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na inne DMARD, w tym co najmniej jeden inhibitor TNF, i którzy nie mogą być leczeni rytuksymabem, ponieważ mają przeciwwskazaniem do metotreksatu lub gdy metotreksat jest odstawiony z powodu zdarzenia niepożądanego.</p>	Lipiec 2021
	Upadacytynib [komparator]	<p>Pozytywne rekomendacje [133],[134] Upadacytynib stosowany w skojarzeniu metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia umiarkowanego RZS u osób dorosłych, którzy niewystarczająco reagowali na intensywną terapię 2 lub więcej konwencjonalnymi DMARDs, tylko jeśli:</p>	Grudzień 2020, Listopad 2020

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>- aktywność choroby jest umiarkowana (wynik aktywności choroby [DAS28] od 3,2 do 5,1)) i</p> <p>- firma dostarczy upadacytynib zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Upadacytynib w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia ciężkiego RZS u dorosłych, którzy niewystarczająco reagowali na terapię skojarzoną konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, tylko jeśli:</p> <p>- aktywność choroby jest duża (wynik [DAS28]>5,1),</p> <p>- firma dostarczy upadacytynib zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Upadacytynib w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których choroba nie zareagowała na inne leki modyfikujące przebieg choroby, w tym co najmniej 1 biologiczny DMARDs, lub którzy nie mogą przyjmować innych DMARDs, tylko jeśli:</p> <p>- aktywność choroby jest duża (wynik [DAS28]>5,1),</p> <p>- nie jest możliwe zastosowanie rytuksymabu,</p> <p>- firma dostarczy upadacitinib zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Upadacytynib z metotreksatem jest zalecany jako opcja leczenia czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których choroba nie odpowiedziała na leczenie rytuksymabem i co najmniej jednym biologicznym DMARDs, tylko jeśli:</p> <p>- aktywność choroby jest duża (wynik [DAS28]>5,1),</p> <p>- nie jest możliwe zastosowanie rytuksymabu,</p> <p>- firma dostarcza upadacitinib zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p>	
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)</p>	<p>Filgotynib [Interwencja wnioskowana]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [137]</p> <p>SMC zarekomendowało zawężone zastosowanie filgotynibu tj. u pacjentów z ciężkim RZS (wynik aktywności choroby [DAS28] większy niż 5,1), którzy nie zareagowali na intensywną terapię kombinacją konwencjonalnych DMARDs oraz u pacjentów z ciężką chorobą niedostatecznie kontrolowaną przez antagonistę TNF, u których rytuksymab nie jest wskazany.</p>	<p>Sierpień 2021</p>
	<p>Baricytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [138]</p> <p>SMC zarekomendowało zawężone zastosowanie baricytynibu tj. u pacjentów z ciężkim RZS (wynik aktywności choroby [DAS28] większy niż 5,1), którzy nie zareagowali na intensywną terapię kombinacją konwencjonalnych DMARDs oraz u pacjentów z ciężką chorobą niedostatecznie kontrolowaną przez antagonistę TNF, u których rytuksymab nie jest wskazany.</p>	<p>Sierpień 2017</p>
	<p>Tofacytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [139]</p> <p>SMC zarekomendowało zawężone zastosowanie tofacytynibu tj. u pacjentów z ciężkim RZS (wynik aktywności choroby [DAS28] większy niż 5,1), którzy nie zareagowali na intensywną terapię kombinacją konwencjonalnych DMARDs oraz u pacjentów z ciężką chorobą niedostatecznie kontrolowaną przez antagonistę TNF, u których rytuksymab nie jest wskazany.</p>	<p>Styczeń 2018</p>
	<p>Tocilizumab [komparator]</p>	<p>Pozytywne rekomendacje [140]</p> <p>SMC zarekomendowało stosowanie tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu</p>	<p>Styczeń 2010- sierpień 2014</p>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>czynnego RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie była niewystarczająca lub nie była tolerowana wcześniejsza terapia jednym lub więcej lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF). U tych pacjentów tocilizumab można podawać w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.</p> <p>Negatywne rekomendacje [141] Z uwagi na niezłożenie przez Podmiot odpowiedzialny wniosku, SMA nie zarekomendowało finansowania tocilizumabu w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u osób dorosłych nieleczonych wcześniej metotreksatem.</p>	Grudzień 2015- październik 2016
	<p>Adalimumab [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [142] Adalimumab jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w RZS. Terapia tym lekiem powinna być inicjowana wyłącznie przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu RZS i powinna być stosowana zgodnie z wytycznymi British Society Rheumatology (BSR) dotyczącymi przepisywania blokerów [inhibitorów] TNF-alfa dorosłym.</p>	Grudzień 2003
	<p>Etanercept [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [143] Etanercept jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w RZS. Etanercept jest wskazany w leczeniu czynnego RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat (o ile nie ma przeciwwskazań), jest niewystarczająca lub w leczeniu ciężkiego, czynnego oraz postępującego RZS u dorosłych, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.</p>	Wrzesień 2006
	<p>Upadacytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [144] Upadacytynib jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w RZS. Upadacytynib jest wskazany do leczenia czynnego RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs) jest niewystarczająca lub terapia jednym lub więcej DMARDs nie jest tolerowana. Upadacytynib można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p>	Luty 2021
	<p>Golimumab [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [145] Golimumab jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w RZS. Golimumab jest wskazany w skojarzeniu z metotreksatem, w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, była niewystarczająca. Stosowanie golimumabu jest ograniczone zgodnie z wytycznymi Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczącymi przepisywania inhibitorów TNFα dorosłym z reumatoidalnym zapaleniem stawów (2005).</p>	Listopad 2011

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		Golimumab można stosować wyłącznie w dawce 50 mg.	
	Certolizumab pegol [komparator]	<p>Rekomendacja pozytywna [146] Certolizumab pegol jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w RZS. Certolizumab pegol jest wskazany w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, była niewystarczająca oraz w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p>	Październik 2010
		<p>Rekomendacja negatywna [147] W ramach NHS Scotland certolizumab pegol nie jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego, aktywnego, postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów wcześniej leczonych MTX lub innymi lekami DMARDs.</p>	Kwiecień 2016
	Infliksymab [komparator]	<p>Rekomendacja pozytywna [148], [149] Infliksymab jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w RZS. Infliksymab jest wskazany w RZS w połączeniu z metotreksatem w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłych pacjentów z aktywną chorobą, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksat, była niewystarczająca; - dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą chorobą, nieleczonych wcześniej metotreksatem lub innymi lekami przeciwreumatycznymi. 	Marzec 2015
Rytuksymab [komparator]	<p>Rekomendacja pozytywna [150] Rytuksymab jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w połączeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na inne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD), w tym jeden lub więcej inhibitor czynnika martwicy nowotworu (TNF). Jest ograniczony do stosowania przez lekarzy specjalistów doświadczonych w diagnozowaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.</p>	Listopad 2006	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Filgotynib [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [151] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny filgotynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE	Wrzesień 2020
	Baricytynib [komparator]	Brak rekomendacji [152] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny baricytynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE	Luty 2017
	Tofacytynib [komparator]	Brak rekomendacji [153] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny tofacytynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE	Maj 2017

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Tocilizumab [komparator]	<p>Brak rekomendacji [154] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny tocilizumabu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE</p> <p>Negatywna rekomendacja [155] Z uwagi na niezłożenie przez Podmiot odpowiedzialny wniosku, SMA nie zarekomendowało finansowania tocilizumabu w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u osób dorosłych nieleczonych wcześniej metotreksatem.</p>	<p>2012-2017</p> <p>2015</p>
	Adalimumab [komparator]	<p>Brak rekomendacji [156] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny adalimumabu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE</p>	<p>Marzec 2004</p>
	Etanercept [komparator]	<p>Brak rekomendacji [157] Produkt wykluczony z oceny AWMSG (dotyczy produktów biopodobnych dla etanerceptu)</p>	<p>Styczeń 2016</p>
	Upadacynyb [komparator]	<p>Brak rekomendacji [158]</p>	<p>-</p>
	Golimumab [komparator]	<p>Brak rekomendacji [158] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny golimumabu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.</p>	<p>Kwiecień 2010- Sierpień 2011</p>
	Certolizumab pegol [komparator]	<p>Brak rekomendacji [159] Agencja nie przeprowadziła własnej oceny certolizumabu pegol, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.</p> <p>Rekomendacja negatywna [160] W związku z brakiem wniosku ze strony posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, certolizumab pegol (Cimzia®) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w połączeniu z metotreksatem w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u osób dorosłych, które wcześniej nie były leczone metotreksatem lub innymi DMARDs.</p>	<p>Wrzesień 2009</p> <p>Kwiecień 2016</p>
	Inflixymab [komparator]	<p>Brak rekomendacji [162], [163] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny infliksymabu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.</p> <p>Rekomendacja negatywna [164] AWMSG nie zarekomendowało finansowania infliksymabu w formie podskórnej w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w skojarzeniu z metotreksatem.</p>	<p>Listopad 2014 - Marzec 2018</p> <p>Grudzień 2019</p>
	Rytuksymab [komparator]	<p>Rekomendacja negatywna [165] AWMSG nie zarekomendowało finansowania rytuksymabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.</p>	<p>Grudzień 2016</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)	Filgotynib [Interwencja wnioskowana]	<p>Pozytywna i negatywna rekomendacja [166] HAS wydało pozytywną opinię na rzecz refundacji filgotynibu tylko u kobiet z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej DMARDs.</p>	<p>Marzec 2021</p>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>Jednocześnie HAS wydało negatywną opinię odnośnie refundacji filgotynibu u mężczyzn z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	
	<p>Baricytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [167] HAS rekomenduje stosowanie OLUMIANT w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej DMARDs. OLUMIANT można stosować w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	<p>Czerwiec 2017</p>
	<p>Tofacytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [168] HAS rekomenduje stosowanie XELJANZ w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego, umiarkowanego do ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. XELJANZ można podawać w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy leczenie MTX jest nieodpowiednie. Agencja dokona ponownej oceny korzyści i ryzyka po 3 latach.</p> <p>W 2021 roku agencja podtrzymała pozytywną opinię [169].</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	<p>Wrzesień 2017 Kwiecień 2020</p>
	<p>Tocilizumab [komparator]</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [170] HAS rekomenduje stosowanie tocilizumabu w RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie jednym lub większą liczbą leków z grupy DMARD lub jednego lub większej liczby antagonistów czynnika martwicy nowotworu (anty-TNF).</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	<p>Wrzesień 2018, październik 2021 (podtrzymanie decyzji)</p>
	<p>Adalimumab [komparator]</p>	<p>Pozytywne rekomendacje [171] HAS wydał pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji adalimumabu (produktu oryginalnego – Humira w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego RZS, nieodpowiadającego na leczenie DMARDs. Adalimumab może być stosowany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii. Produkty biopodobne - Amgevita, Hyrimoz, Idacio rekomendowane są w analogicznych wskazaniach co produkt Humira [172], [173], [174].</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	<p>2004-2019</p>
	<p>Etanercept [komparator]</p>	<p>Pozytywne rekomendacje [175] HAS wydało pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji etanerceptu (produkt oryginalny – Enbrel) w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (od umiarkowanego do ciężkiego) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na DMARDs, w tym metotreksat (z</p>	<p>2002-2019</p>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>wyjątkiem przeciwwskazań). Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, których wcześniej nie leczono metotreksatem. Produkty biopodobne – Benepali, Erelzi rekomendowane są w analogicznych wskazaniach co produkt Enbrel [176], [177].</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	
	<p>Upadacytynib [komparator]</p>	<p>Pozytywne rekomendacje [177] HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji upadacytynibu (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem) w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs) jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja na te leki.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	<p>Kwiecień 2020</p>
	<p>Golimumab [komparator]</p>	<p>Pozytywne rekomendacje [179], [180] W latach 2012-2021 HAS wydało szereg pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania golimumabu w połączeniu z metotreksatem (MTX) wskazanym do leczenia aktywnego RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym MTX, była niewystarczająca.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	<p>Luty 2012- Październik 2021</p>
	<p>Certolizumab pegol [komparator]</p>	<p>Pozytywne rekomendacje [181], [182] W latach 2010-2016 HAS wydało szereg pozytywnych rekomendacji dotyczących zastosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazana w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych pacjentów w przypadku odpowiedzi na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksat, była niewystarczająca.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>	<p>Marzec 2010- Wrzesień 2016</p>
	<p>Infliksymab [komparator]</p>	<p>Pozytywne rekomendacje [183], [184] W latach 2020-2021 HAS wydało pozytywne rekomendacje dotyczące zastosowania infliksymabu w formie podskórnej w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wyłącznie u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p> <p>Negatywne rekomendacje [185], [186] HAS wydało negatywne rekomendacje dotyczące zastosowania infliksymabu w skojarzeniu z</p>	<p>Czerwiec 2020 - Czerwiec 2021</p> <p>Lipiec – Listopad 2016</p>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		metotreksatem w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.	
	Rytuksymab [komparator]	Brak rekomendacji [187]	-
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Filgotynib [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [189] G-Ba wydało pozytywną opinię dotyczącą finansowania filgotynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).	Kwiecień 2021
	Baricytynib [komparator]	Pozytywna rekomendacja [190] G-Ba wydało pozytywną opinię dotyczącą finansowania baricytynibu w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na jeden lub więcej DMARDs lub którzy nie tolerowali ich. Produkt leczniczy Olumiant można stosować w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem.	Wrzesień 2017
	Tofacytynib [komparator]	Pozytywna rekomendacja [191] G-Ba wydało pozytywną opinię dotyczącą finansowania tofacytynibu w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs lub którzy nie tolerują takich leków. Tofacytynib może być stosowany w monoterapii, gdy MTX nietolerowany lub gdy leczenie MTX jest nieodpowiednie.	Marzec 2021
	Tocilizumab [komparator]	Brak rekomendacji [188]	-
	Adalimumab [komparator]	Pozytywne rekomendacje [193], [194] G-BA zarekomendowało finansowanie adalimumabu w leczeniu RZS. W nowszych dokumentach zaznaczono równoważność (biopodobieństwo) produktów biopodobnych względem leków oryginalnych	2004, 2016-2021
	Etanercept [komparator]	Pozytywne rekomendacje [193], [195] G-BA zarekomendowało finansowanie etanerceptu w grupie 1, do stosowania na receptę, razem z innymi inhibitorami TNF alfa. W nowszych dokumentach zaznaczono równoważność (biopodobieństwo) produktów biopodobnych względem leków oryginalnych	2019-2021
	Upadacytynib [komparator]	Pozytywna rekomendacja [196] G-BA zarekomendowało finansowanie upadacytynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX u pacjentów z aktywnym RZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź lub z nietolerancją jednego lub więcej DMARDs.	Lipiec 2020
	Golimumab [komparator]	Brak rekomendacji [188]	-
	Certolizumab pegol [komparator]	Brak rekomendacji [188]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Infliksymab [komparator]	Brak rekomendacji [188]	-
	Rytuksymab [komparator]	Brak rekomendacji [188]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Filgotynib [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [198]	-
	Baricytynib [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Tofacytynib [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Tocilizumab [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Adalimumab [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Etanercept [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Upadacytynib [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Golimumab [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Certolizumab pegol [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Infliksymab [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-
	Rytuksymab [komparator]	Brak rekomendacji [198]	-

DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby; IV – podanie dożylnie; MTX – metotreksat, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów.

Pozytywne rekomendacje dotyczące zastosowania filgotynibu (Jyseleca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS wydały, jak do tej pory (luty 2022), brytyjska agencja NICE [127], szkocka SMC [137], francuska HAS [166] (ale jedynie dla kobiet) oraz niemiecka G-Ba [189]. Walijska Agencja AWMSG nie przeprowadzała własnej oceny filgotynibu, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [151].

Pozostałe światowe agencje HTA tj. australijska PBAC, kanadyjska CADTH oraz szwedzka SBU nie oceniały dotychczas zasadności finansowania filgotynibu w RZS.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany Program lekowy B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” z uwzględnieniem filgotynibu.
- [2] Charakterystyka produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf (luty 2022).
- [3] Filipowicz-Sosnowska A. Choroby układowe tkanki łącznej – reumatoidalne zapalenie stawów. Rozdz. w: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
- [4] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/M06>. (luty 2022).
- [5] CEESTAHC, PTR. Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. Kraków 2020 http://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/CEESTAHC_PTR_reumatologia_analiza_1.11.2020.pdf (luty 2022)
- [6] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-2038.
- [7] Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017;46:183-196.
- [8] Smolen JS, Aletaha D, Barton A i wsp. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417936/> (luty 2022)
- [9] Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB i wsp. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; 31(1): 3–18.
- [10] Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS. 2019.
- [11] Ignaczak E, Ignaczak P, Buczkowski K i wsp. Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i opiece nad pacjentem z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2012;6(4): 168-174.
- [12] Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Kiedy zgłaszane objawy świadczą, a kiedy nie o reumatoidalnym zapaleniu stawów? *Medycyna po Dyplomie* 2017 <https://podyplomie.pl/medycyna/26229,kiedy-zgłaszane-objawy-swiadcza-a-kiedy-nie-o-reumatoidalnym-zapaleniu-stawow> (luty 2022)
- [13] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ i wsp. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–1588.
- [14] OGÓLNOPOLSKI PROGRAM PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ I WCZESNEGO WYKRYWANIA REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW. Okres realizacji: 2016-2020. https://www.funduszeuropejskie.gov.pl/media/30938/Zalacznik_18_Program_profilaktyczny.pdf (luty 2022)
- [15] Jura-Półtorak A, Olczyk K. Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Annales Academiae Medicae Silesiensis.* 2011; 65(4).
- [16] Chauhan K, Jandu JS, Goyal A, et al. Rheumatoid Arthritis. [Updated 2021 Oct 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/> (luty 2022).
- [17] Grygielska J. The impact of rheumatoid arthritis on the economic situation of Polish households. *Reumatologia.* 2013; 51 (5): 348-354.
- [18] Bączny G, Kozłowska K, Samborski W. Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów — przegląd piśmiennictwa. *Rheumatology Forum* 2017;3(4):222-229.
- [19] Sobierajski T. Codzienność z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wiedza, postawy i psychospołeczne doświadczenia osób z RZS. Raport https://spartanska.pl/wp-content/uploads/RZS_raport_web.pdf (luty 2022).
- [20] Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699.
- [21] Felson D, Anderson J, Boers M i wsp. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism,* 1995, 38(6):727-735.

- [22] https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%20Preliminary%20Definition%20Of%20Improvement%20In%20Rheumatoid%20Arthritis_Manuscript.pdf (luty 2022)
- [23] Jura-Półtorak A, Olczyk K. Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. Przegląd Reumatologiczny 2018 <https://www.przegladreumatologiczny.pl/diagnostyka-reumatoidalnego-zapalenia-stawow> (luty 2022)
- [24] <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/91404,skale-oceny-bolu> (luty 2022)
- [25] Symmons DMP (tłum. Traczewski P). Reumatoidalne zapalenie stawów: ocena aktywności choroby i wyników leczenia. *Clinical Medicine* 2010;10(3):248-51 .
- [26] Sokalska-Jurkiewicz M. Kwestionariusze i inne narzędzia oceny zdrowia w reumatologii. *Przegląd Reumatologiczny*, 2008, 5(23): 6-7. https://www.przegladreumatologiczny.pl/kwestionariusze_i_inne_narzdzia_oceny_zdrowia_w_reumatologii (luty 2022).
- [27] Fries JF. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 1980, 23(2):137-145.
- [28] Cieślak B, Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna*, 2015, 21(2): 102-135.
- [29] Felis-Giemza A. Strategia leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z uwzględnieniem obecności czynników „złej prognozy”. *Varia Medica* 2017, 1(1): 92–98.
- [30] Jokar M, Jokar M. Prevalence of Inflammatory Rheumatic Diseases in a Rheumatologic outpatient clinic: analysis of 12626 cases. *Rheum. Res.* 2018, 3(1): 21-27. http://www.rheumres.org/article_50581_5685d7b65c254be596a8807c58413de9.pdf (luty 2022)
- [31] <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis> (grudzień 2021)
- [32] Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, i wsp. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *annrheumdis-2019*; 215920. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215920.
- [33] Almutairi K, Nossent J, Preen D i wsp. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021 May;41(5):863-877.
- [34] Batko B, stajszczyk M, Świerkot J i wsp. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Arch Med Sci* 2019; 15, 1: 134–140.
- [35] https://spartanska.pl/wp-content/uploads/raport_wczesna_diagnostyka_ChR.pdf (luty 2022)
- [36] AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/AWA/102_AWA_OT.4331.20.2020_Rinvoq_BIP.pdf (luty 2022)
- [37] Ja Pacjent. 2014. http://3majmysierazem.pl/wp-content/uploads/2014/07/RAPORT_JA_PACJENT_Perspektywa_Organizacji_Pacjentkich_na_Stan_Opieki_Reumatologicznej_w_Polsce.pdf. październik 2019. (luty 2022)
- [38] Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie — ocena kosztów pośrednich w Polsce. 2014.
- [39] Malinowski K, Kawalec P. Koszty utraconej produktywności pacjentów z zapalnymi schorzeniami stawów w Polsce. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu*. 2016;3(48):327-344.
- [40] Tian X, Wang Q, Li M i wsp. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Guideline* • DOI: 10.2478/rir-2021-0002, 2(1), 2021, 1–14.
- [41] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> (maj 2022).
- [42] <http://www.sluzbazdrowia.com.pl/leki.php>. (luty 2022)
- [43] <https://indeks24.pl>. (grudzień 2021)
- [44] Fraenkel L, Bathon JM, England BR i wsp. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2021; 73(7): 924–993.

- [45] NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/chapter/Recommendations#initial-pharmacological-management> (luty 2022)
- [46] Spanish Society of Rheumatology. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis. 2019.
- [47] Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C i wsp. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):135-150.
- [48] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-rheumatoid-arthritis_en.pdf (luty 2022)
- [49] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>, (styczeń 2022).
- [50] <https://www.gov.pl/web/gov/szukaj/?scope=zdrowie&query=plaquenil>. (gudzień 2021).
- [51] <https://medshadow.org/long-term-effects-of-corticosteroids/#>. (grudzień 2021).
- [52] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N i wsp. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(4):457–465.
- [53] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (luty 2022).
- [54] Combe B, Kivitz A, Tanaka Y i wsp. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):848-858.
- [55] https://www.przegladreumatologiczny.pl/inhibitory-jak_piotr-wiland
- [56] Lee YH, Song GG. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and filgotinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2020;79(6):590-603.
- [57] Caporali R, Doria A, Ferracciolo G i wsp. Unmet Needs in the Treatment of RA in the Era of Jak-i: IDRA (Italian Delphi Rheumatoid Arthritis) Consensus. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 3878953.
- [58] Taylor P, Betteridge N, Brown M i wsp. Treatment Mode Preferences in Rheumatoid Arthritis: Moving Toward Shared Decision-Making. *Patient Prefer Adherence*. 2020; 14: 119–131.
- [59] Bolge S, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 121-131.
- [60] Bolge S, Eldridge H, Lofland J i wsp. Patient experience with intravenous biologic therapies for ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriatic arthritis, psoriasis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11: 661–669.
- [61] Wyniki ekspertów z dziedziny reumatologii [dane poufne]
- [62] <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/63732,reumatoidalne-zapalenie-stawow> (luty 2022)
- [63] <https://www.glp.com/filgotinib> (luty 2022)
- [64] Bergman M, Zhou L, Patel P i wsp. Healthcare costs of not achieving remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020: THU0546.
- [65] Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 1.06.2021 r. <http://www.reumatologia.ptn.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-dot-dostepu-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi-do-innowacyjnych-terapii,328> (luty 2022).
- [66] Gibofsky A, Galloway J, Kekow J i wsp. Comparison of patient and physician perspectives in the management of rheumatoid arthritis: results from global physician-and patient-based surveys. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018; 16(211): 2–11.
- [67] Ramiro S, Landewé R, van der Heijde D i wsp. Discontinuation rates of biologics in patients with rheumatoid arthritis: are TNF inhibitors different from non-TNF inhibitors? *RMD Open*. 2015; 1: e000155.
- [68] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7392-77-2021-zlc> (grudzień 2021)
- [69] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> (luty 2022)

- [70] Kim E, Keam S. Filgotinib in Rheumatoid Arthritis: A Profile of Its Use. *Clinical Drug Investigation* (2021) 41:741–749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8613087/pdf/40261_2021_Article_1055.pdf
- [71] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/>.
(luty 2022).
- [72] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2018 z dnia 21 maja 2018 roku dla Olumiant
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/052/SRP/U_19_161_180521_stanowisko_53_Olumiant_w_ref.pdf
(luty 2022)
- [73] Rekomendacja nr 52/2018 z dnia 25 maja 2018 r. dla Olumiant
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/052/REK/RP_52_2018_Olumiant.pdf (grudzień 2021)
- [74] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2021 z dnia 31 maja 2021 roku dla Olumiant
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/047/SRP/U_23_135_31052021_s_63_Olumiant_baricitinibum_w_ref_zacz_reoptr.pdf (luty 2022)
- [75] Rekomendacja nr 63/2021 z dnia 31 maja 2021 r. dla Olumiant
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/047/REK/2021_05_31_BP_RP_63-2021_Olumiant_publicacja_REOPTR.pdf (luty 2022)
- [76] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku dla Xeljanz
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/SRP/U_22_188_180611_stanowisko_59_XELJANZ_w_ref.pdf
(luty 2022)
- [77] Rekomendacja nr 58/2018 z dnia 14 czerwca 2018 r. dla Xeljanz
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/REK/RP_58_2018_Xeljanz.pdf (luty 2022)
- [78] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku dla tocilizumabu
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/168/SRP/u_41_411_191014_s_87_roactemra_tocilizumab_w_ref_zacz.pdf (luty 2022)
- [79] Rekomendacja Prezesa nr 85/2019 z dnia 14 października 2019 r. dla tocilizumabu
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/168/REK/rp_85_2019_roactemra.pdf (luty 2022)
- [80] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku dla tocilizumabu
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/SRP/U_23_198_170612_stanowisko_59_RoActembra_art_35.pdf (grudzień 2021)
- [81] Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017r. dla tocilizumabu
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/053/REK/RP_35_2017_RoActembra.pdf (luty 2022)
- [82] Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r. adalimumab, infliksymab, golimumab, certozlizmab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/089/ORP/U_22_231_150608_opinia_142_RZS_MIZS_off_label.pdf (luty 2022)
- [83] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. dla tocilizumabu
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/207/SRP/U_39_626_141114_stanowisko_316_RoActembra_w_ref.pdf (luty 2022)
- [84] Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/207/REK/RP_236_2014_RoActembra.pdf (luty 2022)
- [85] Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109-111/2012 z dnia 30 października 2012 r. tocilizumab
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/SRP/U_29_339_121030_stanowisko_110_RoActembra_20_10.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/SRP/U_29_340_121030_stanowisko_111_RoActembra_20_20.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/SRP/U_29_338_121030_stanowisko_109_RoActembra_20_4.pdf (luty 2022)

- [86] Rekomendacje Prezesa AOTMiT nr 9-101/2012 z dnia 30 października 2012 r. tocilizumab
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/REK/RP_99_2012_RoActemra.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/REK/RP_100_2012_RoActemra.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/REK/RP_101_2012_RoActemra.pdf (luty 2022)
- [87] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2018 z dnia 19 marca 2018 roku adalimumab
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/011/SRP/U_10_68_180319_stanowisko_24_Humira_w_ref.pdf
(luty 2022)
- [88] Rekomendacja nr 23/2018 z dnia 22 marca 2018 r. adalimumab
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/011/REK/RP_23_2018_Humira.pdf (luty 2022)
- [89] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/SRP/U_43_351_19102020_s_76_Rinvoq_upadacytynib_w_ref_robotczy_zacz_REOPT.pdf
- [90] Rekomendacja nr 76/2020 z dnia 29 października 2020 r. Rinvoq (upadacytynib)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/REK/76_2020_Rinvoq.pdf
- [91] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Simponi (golimumab)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/083/SRP/U_21_364_130729_stanowisko_143_Simpioni_RZS_590_9990717200.pdf
- [92] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Simponi (golimumab)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/083/SRP/U_21_365_130729_stanowisko_144_Simpioni_RZS_590_9990717187.pdf
- [93] Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Simponi (golimumab)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/083/REK/RP_91_2013_Simponi.pdf
- [94] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r. Cimzia (certolizumab pegol)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/053/SRP/U_22_260_120910_stanowisko_71_Cimzia_RZS.pdf
- [95] Rekomendacja nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r. Cimzia (certolizumab pegol)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/053/REK/RP_61_2012_cimzia.pdf
- [96] Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r. infliksymab
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/089/ORP/U_22_231_150608_opinia_142_RZS_MIZS_off_label.pdf
- [97] Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. etanercept, adalimumab, rytuksymab
http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_52_15_2008_etanercept_Enbrel_adalimumab_Humira_infliksimumab_Remicade.pdf
- [98] PBAC <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
(luty 2022).
- [99] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/deferrals-07-2017-updated-february-2018.pdf> (luty 2022)
- [100] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/deferrals-11-2017.pdf> (grudzień 2021)
- [101] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/positive-recommendations-03-2018.pdf> (luty 2022)
- [102] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/2015-03-positive-recommendations.pdf> (luty 2022)
- [103] PBAC tocilizumab <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-07/a-positive-recommend>
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/positive-recommendations>
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-11/a-positive-recommend>
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016->

- 03/positive-recommendations-2016-03.pdf <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf> (luty 2022)
- [104] PBAC adalimumab <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-12/positive-recommendations-12-2017.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-03/positive-recommendations-03-2020.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Adalimumab%20for%20Crohns%20HUMIRA%20Abbott%20Australasia%20PSD%206.1%20Nov%2007%20FINAL.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-11/positive-recommendations-11-2020.pdf> (luty 2022)
- [105] PBAC etanercept <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-11/positive-recommendations> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/positive-recommendations-03-2018.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-07/july-2021-pbac-web-outcomes-07-2021.pdf> (luty 2022)
- [106] PBAC upadacitinib <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/upadacitinib-psd-november-2019-corrigendum%20.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-11/positive-recommendations-11-2019.docx.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/upadacitinib-psd-nov-2020.pdf>
- [107] PBAC golimumab <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/pbac-psd-golimumab-ra-mar10>
- [108] PBAC certolizumab pegol 2010 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/pbac-psd-Certolizumab-mar10>
- [109] PBAC certolizumab pegol 2016 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/certolizumab-psd-march-2016.pdf>
- [110] PBAC certolizumab pegol 2017 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/certolizumab-psd-march-2017.pdf>
- [111] PBAC infliksymab <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/pbac-psd-infliximab-july08> <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#I>
- [112] PBAC rytuksymab <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/pbac-psd-rituximab-mar07> <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#R> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/rituximab-psd-march-2018.pdf>
- [113] CADTH <https://www.cadth.ca/filgotinib> (luty 2022)
- [114] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0597%20Olumiant%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation_for%20posting.pdf (luty 2022)
- [115] CADTH <https://www.cadth.ca/tofacitinib-1> (luty 2022)
- [116] CADTH tocilizumab https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Actemra-Nov-19-2010.pdf (luty 2022)
- [117] CADTH tocilizumab https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0374_Actemra_SC_Feb-23-15.pdf (luty 2022)
- [118] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta225/resources/golimumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-previous-disease-modifying-antirheumatic-drugs-pdf-82600311806917>
- [119] CATH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira%28adalimumab%29Feb11-05.pdf (luty 2022) adalimumab

- [120] CADTH etanercept https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0513_complete_Erelzi_Jul_28_17_e.pdf
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0485_complete_Brenzys-Oct-27-16.pdf (luty 2022)
- [121] CADTH upadacytynib
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0614%20Rinvoq%20%20CDEC%20Final%20Recommendation%20February%206%2C%202020_for%20posting.pdf
- [122] CADTH golimumab https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-RA_March-17-2010_e.pdf https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0351_complete_Simponi_IV_Jul-21-14.pdf
- [123] CADTH certolizumab pegol https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Cimzia_May-28-2010.pdf
- [124] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0532%20Renflexis%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20February%2020%2C%202018%28redacted%29_for%20posting.pdf
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SE0384_Inflixtra_Dec-23-14.pdf
- [125] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0483_IBD_Inflixtra-Oct-28-16.pdf
- [126] CADTH rytuksymab https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Rituxan_Feb14-2007.pdf
- [127] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta676/chapter/1-Recommendations> (luty 2022)
- [128] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/chapter/1-Recommendations> (luty 2022)
- [129] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/chapter/1-Recommendations> (luty 2022)
- [130] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta247/chapter/1-Guidance> (luty 2022)
- [131] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/chapter/1-Recommendations> (luty 2022)
- [132] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta715/chapter/1-Recommendations> (luty 2022)
- [133] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta195/chapter/1-Guidance> (luty 2022)
- [134] NICE umiarkowany przebieg RZS <https://www.nice.org.uk/guidance/ta665/chapter/1-Recommendations>
- [135] NICE ciężki przebieg RZS <https://www.nice.org.uk/guidance/ta744/chapter/1-Recommendations>
- [136] NICE certolizumab pegol <https://www.nice.org.uk/guidance/ta415/resources/certolizumab-pegol-for-treating-rheumatoid-arthritis-after-inadequate-response-to-a-tfnalpha-inhibitor-pdf-82604604905413>
- [137] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6244/filgotinib-jyseleca-final-august-2021-for-website.pdf> (luty 2022)
- [138] SMC https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricitinib_olumiant_final_august_2017_amended_030916_for_website.pdf (luty 2022)
- [139] SMC https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3126/tofacitinib_xeljanz_final_jan_2018_amended_050217_for_website.pdf (luty 2022)
- [140] SMC tocilizumab <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-fullsubmission-59309/>
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-resubmission-77412/>
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-fullsubmission-98214/> (luty 2022)
- [141] SMC tocilizumab <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-nonsubmission-120116/> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-nonsubmission-102014/> (luty 2022)
- [142] SMC adalimumab <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/adalimumab-humira-fullsubmission-8103/> (luty 2022)
- [143] SMC etanercept <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/etanercept-50mg-subcutaneous-injection-enbrel-abbreviatedsubmission-30506/> (grudzień 2021)
- [144] SMC upadacytynib <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-full-smc2315/>
- [145] SMC golimumab <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/golimumab-simponi-fullsubmission-73311/>
- [146] SMC certolizumab pegol <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/certolizumab-pegol-cimzia-resubmission-59009/>

- [147] SMC certolizumab pegol 2
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1447/certolizumab_pegol__cimzia__non_sub_final_april_2016_for_website.pdf
- [148] SMC infliksymab Inflectra <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/infliximab-inflectra-fullsubmission-100714/>
- [149] SMC infliksymab Remsima <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/infliximab-remsimas-fullsubmission-100614/>
- [150] SMC rytuksymab <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-100mg10ml-500mg50ml-ml-solution-for-intravenous-infusion-mabthera-fullsubmission-32306/>
- [151] AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/filgotinib-jyseleca/> (luty 2022)
- [152] AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/baricitinib-olumiant/> (luty 2022)
- [153] AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tofacitinib-xeljanz2/> (luty 2022)
- [154] AWMSG tocilizumab <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tocilizumab-roactemra7/> <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tocilizumab-roactemra5/> <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tocilizumab-roactemra2/> (luty 2022)
- [155] AWMSG tocilizumab <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tocilizumab-roactemra/> (luty 2022)
- [156] AWMSG adalimumab <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-adalimumab-humira-5/> (luty 2022)
- [157] AWMSG etanercept <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/etanercept-benepali/> <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/etanercept-erelzi/> (luty 2022)
- [158] AWMSG upadacynib <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/>
- [159] AWMSG golimumab <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/golimumab-simponi4/> <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/golimumab-simponi5/>
- [160] AWMSG certolizumab pegol brak rekomendacji <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/certolizumab-pegol-cimzia4/>
- [161] AWMSG certolizumab pegol <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/certolizumab-pegol-cimzia2/>
- [162] AWMSG infliksymab Remsima <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/infliximab-remsimas/>
- [163] AWMSG infliksymab Inflectra <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/infliximab-inflectra/>
- [164] AWMSG infliksymab Remsima SC <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/infliximab-remsimas-sc/>
- [165] AWMSG rytuksymab <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/rituximab-truxima/>
- [166] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/jyseleca_10032021_synthese_ct18829.pdf https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18829_JYSELECA_PIC_INS_AvisDef_CT18829.pdf (luty 2022)
- [167] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/olumiant_summary_ct16116.pdf (luty 2022)
- [168] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198_XELJANZ_PIC_INS_Avis2_CT16198.pdf (luty 2022)
- [169] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/xeljanz_pis_ins_avisdef_ct18604.pdf (luty 2022)
- [170] HAS tocilizumab https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17035_ROACTEMRA_SC_QD_INS_avis1_CT17035.pdf https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18896_ROACTEMRA_PIC_REEV_AvisDef_CT18896.pdf (luty 2022)

- [171] HAS adalimumab Humira https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983124/fr/humira-adalimumab (luty 2022)
- [172] HAS adalimumab https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865430/fr/amgevita-adalimumab (luty 2022)
- [173] HAS adalimumab https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983089/fr/hyrimoz-adalimumab (luty 2022)
- [174] HAS adalimumab https://www.has-sante.fr/jcms/p_3082084/fr/idacio-adalimumab (luty 2022)
- [175] HAS etanercept https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983439/fr/enbrel-etanercept (luty 2022)
- [176] HAS etanercept https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983537/fr/benepali-etanercept (luty 2022)
- [177] HAS etanercept Erelzi https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983540/fr/erelzi-etanercept (luty 2022)
- [178] HAS upadacetynyb https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18181_RINVOQ_PIC_INS_AvisDef_CT18181.pdf
- [179] HAS golimumab https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/simponi_ct_11419.pdf
- [180] HAS golimumab 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19026_SIMPONI_PIC_REEV_AvisDef_CT19026.pdf
- [181] HAS certolizumab pegol https://www.has-sante.fr/jcms/c_937977/en/cimzia
- [182] HAS certolizumab pegol 2016 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/cimzia_pic_ei_prnaifs_avis2_ct15321.pdf
- [183] HAS infliksymab pozytywna rekomendacja 06.2021 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272779/en/remsuma-sc-infliximab; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191666/en/remsuma
- [184] HAS infliksymab pozytywna rekomendacja 10.2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213533/en/remsuma
- [185] HAS infliksymab negatywna rekomendacja 10.2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2682118/en/remsuma-infliximab; https://www.has-sante.fr/jcms/c_2682160/en/flixabi-infliximab
- [186] HAS infliksymab negatywna rekomendacja 07.2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2671825/en/remcade-infliximab-anti-tnf
- [187] HAS rytuksymab https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983658/fr/mabthera-rituximab
- [188] G-Ba <https://www.g-ba.de/> (luty 2022)
- [189] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_BAnz.pdf (grudzień 2021)
- [190] G-Ba https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%20CT16116.pdf https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3056/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_BAnz.pdf (grudzień 2021)
- [191] G-Ba https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4740/2021-03-18_AM-RL-XII_Tofacitinib_erneute-Nutzenbewertung_D-357.pdf (luty 2022)
- [192] G-Ba – adalimumab https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab_BAnz.pdf (grudzień 2021)
- [193] G-BA biosymilary https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5132/2021-11-19_AM-RL-VIIa_Erstfassung.pdf (grudzień 2021)
- [194] G-BA adalimumab https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4122/2019-12-19_AM-RL-IV_TH-Aufhebung-Adalimumab-Infliximab_BAnz.pdf (luty 2022)
- [195] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3758/2019-04-18_AM-RL-IX_Etanercept_G1S1_BAnz.pdf https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3972/2019-09-10_AM-RL-IX-X_TNF-alpha-Inhibitoren_G1S2.pdf (grudzień 2021)
- [196] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_EN.pdf
- [197] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198_XELJANZ_PIC_INS_Avis2_CT16198.pdf (luty 2022)
- [198] SBU <https://www.sbu.se/en/> (luty 2022)
- [199] ChPL Xeljanz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021)
- [200] ChPL Olumiant https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021)
- [201] ChPL Rinvoq https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146604/anx_146604_pl.pdf (grudzień 2021)

-
- [202] ChPL RoActemra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (luty 2022)
- [203] ChPL Humira https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (luty 2022)
- [204] ChPL Enbrel https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (luty 2022)
- [205] ChPL RINVOQ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf
- [206] ChPL Simponi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf
- [207] ChPL Cimzia https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf
- [208] ChPL Flixabi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf
- [209] ChPL MabThera https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf

9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.33. dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [1].....	15
Tabela 2. Klasyfikacja reumatoidalnego zapalenia stawów wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [4].	19
Tabela 3. Czynniki ryzyka wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów [3], [9].	20
Tabela 4. Kryteria rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów wg EULAR/ACR [3], [13].	21
Tabela 5. Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów [3].	23
Tabela 6. Okresy reumatoidalnego zapalenia stawów wg Steinbrockera [3].....	24
Tabela 7. Częstość występowania chorób współistniejących na początku i po 5 latach trwania reumatoidalnego zapalenia stawów [14].....	25
Tabela 8. Zestawienie skal/parametrów/badań przydatnych w czasie monitorowania pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [3], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28].....	27
Tabela 9. Złe czynniki prognostyczne (czynniki złej prognozy) w reumatoidalnym zapaleniu stawów [10].	30
Tabela 10. Ryzyko zgonu w zależności od aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, określonej wg DAS28 [14].	31
Tabela 11. Zapadalności i chorobowości RZS w zależności od regionu świata, na podstawie danych z GDB w 2017 roku [32]. ..	32
Tabela 12. Terapie stosowane u pacjentów z RZS w Polsce, aktualnie i w przeszłości na podstawie badania przekrojowego [34].	34
Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 w latach 2015 – 2019 oraz liczebność pacjentów w programie lekowym B.33 [36].	35
Tabela 14. Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z reumatoidalnym zapaleniem stawów [37], [38], [39].	36
Tabela 15. Podział leków modyfikujących przebieg choroby reumatycznej (DMARDs) [3], [20].....	39
Tabela 16. Niekorzystne czynniki rokownicze wg European League Against Rheumatism (EULAR) [20].	41
Tabela 17. Porównanie mechanizmów działania biologicznych DMARDs oraz celowanych, syntetycznych DMARDs stosowanych w leczeniu RZS [2], [3], [71], [200], [201].....	41
Tabela 18. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (stan na maj 2022) [41].....	43
Tabela 19. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (stan na: luty 2022 roku).....	48
Tabela 20. Porównanie działania inhibitorów JAK [2], [70], [71], [200], [201].....	59
Tabela 21. Skuteczność filgotynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jyseleca® [2], [54].	60
Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana (filgotynib) oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (luty 2022).	72
Tabela 23. Oceniana interwencja wnioskowana (filgotynib) i komparatory, w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (luty 2022).	80
Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg tabletki powlekane) [2].	107
Tabela 25. Parametry laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania [2].....	108
Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant® (baricytynib) [200] i Xeljanz® (tofacytynib) [71].	113
Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [202] w postaci dożylniej i podskórnej.	125
Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® (adalimumab) [203] i Enbrel® (etanercept) [204].	136
Tabela 29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ronvoq® (upadacytynib) i Simponi® (golimumab).....	148
Tabela 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) i Flixabi® (infliksymab).	161

Tabela 31. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® (rytuksymab).....	177
Tabela 32. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 w latach 2015 – 2019 u których zrefundowano leki w programie B.33 w podziale na substancje czynne [36].....	184

Spis rysunków

Rysunek 1. Algorytm leczenia RZS zgodnie z wytycznymi EULAR [3], [20]. csDMRD – konwencjonalny, syntetyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; bDMARD – biologiczny DMARD, GKS - glikokortykosteroidy, inhibitor JAK – inhibitor kinaz Janusowych; MTX – metotreksat.....	40
Rysunek 2. Schemat leczenia RZS wg wytycznych EULAR [20]. MTX – metotreksat, bDMARDs – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i>); csDMARDs – konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>); DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>); JAK – kinaza Janusowa.	55
Rysunek 3. Udział procentowy poszczególnych DMARDs w programie lekowym B.33 w latach 2018 (kolor fioletowy) do 2020 (kolor niebieski) na podstawie danych z uchwał Rady NFZ [69].....	68
Rysunek 4. Udział procentowy poszczególnych DMARDs w programie lekowym B.33 dla pacjentów dorosłych (tj. w wieku co najmniej 18 lat) z rozpoznaniem M.05, w latach 2015 (kolor czerwony) do 2019 (kolor fioletowy) obliczony na podstawie danych z [36].	185
Rysunek 5. Udział procentowy poszczególnych DMARDs w programie lekowym B.33 dla pacjentów dorosłych (tj. w wieku co najmniej 18 lat) z rozpoznaniem M.056, w latach 2015 (kolor czerwony) do 2019 (kolor fioletowy) obliczony na podstawie danych z [36].	186

10. ANEKS

10.1. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO JYSELECA®

Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg tabletki powlekane) [2].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana Filgotynib (Jyseleca®), tabletki powlekane
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA45
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p><u>Jyseleca 200 mg tabletki powlekane</u> Każda tabletki powlekana zawiera maleinian filgotynibu odpowiadający 200 mg filgotynibu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 152 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).</p> <p><u>Postać farmaceutyczna:</u> <i>Jyseleca 200 mg tabletki powlekane</i> Beżowa tabletki powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 17 × 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie.</p>
Mechanizm działania	<p>Filgotynib jest konkurencyjnym względem adenozyntotrójfosforanu (ATP) oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnika wzrostu–receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopoety i erytropoety, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopoety. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Filgotynib moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosforylacji ani aktywacji STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano > 5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach <i>in vitro</i>, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1. W badaniach <i>in vivo</i> na szczurzym modelu ogólne działanie farmakologiczne zależało głównie od metabolitu.</p>
Wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.</p>
Dawkowanie	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Zalecana dawka filgotynibu u dorosłych pacjentów to 200 mg raz na dobę</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego to 200 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego. Leczenie filgotynibem należy przerwać u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana														
	Filgotynib (Jyseleca®), tabletki powlekane														
	<p>Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych oraz rozpoczęcie lub przerwanie podawania produktu Wytyczne dotyczące monitorowania wyników badań laboratoryjnych oraz rozpoczęcia lub przerwania podawania produktu opisano w poniższej tabeli. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.</p> <p>Tabela 25. Parametry laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania [2].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr laboratoryjny</th> <th>Postępowanie</th> <th>Wytyczne dotyczące monitorowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC)</td> <td>Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ANC wynosi $< 1 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ANC ponownie przekroczy tę wartość.</td> <td rowspan="3">Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania</td> </tr> <tr> <td>Bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count, ALC)</td> <td>Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ALC wynosi $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ALC ponownie przekroczy tę wartość.</td> </tr> <tr> <td>Stężenie hemoglobiny (Hb)</td> <td>Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli wartość Hb wynosi < 8 g/dl. Leczenie można wznowić, gdy wartość Hb ponownie przekroczy tę wartość.</td> </tr> <tr> <td>Wartości lipidów</td> <td>Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii</td> <td>12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii</td> </tr> </tbody> </table>		Parametr laboratoryjny	Postępowanie	Wytyczne dotyczące monitorowania	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ANC wynosi $< 1 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ANC ponownie przekroczy tę wartość.	Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania	Bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count, ALC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ALC wynosi $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ALC ponownie przekroczy tę wartość.	Stężenie hemoglobiny (Hb)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli wartość Hb wynosi < 8 g/dl. Leczenie można wznowić, gdy wartość Hb ponownie przekroczy tę wartość.	Wartości lipidów	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii	12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii
Parametr laboratoryjny	Postępowanie	Wytyczne dotyczące monitorowania													
Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ANC wynosi $< 1 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ANC ponownie przekroczy tę wartość.	Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania													
Bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count, ALC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ALC wynosi $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ALC ponownie przekroczy tę wartość.														
Stężenie hemoglobiny (Hb)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli wartość Hb wynosi < 8 g/dl. Leczenie można wznowić, gdy wartość Hb ponownie przekroczy tę wartość.														
Wartości lipidów	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii	12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii													
	<p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> <u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Dawka początkowa wynosząca 100 mg raz na dobę jest zalecana dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 75 lat i starszych z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku do 75 lat. Nie zaleca się stosowania filgotynibu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych z uwagi na brak danych dla tej populacji.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 60 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 15 do < 60 ml/min) zaleca się podawanie filgotynibu w dawce 100 mg raz na dobę. Stosowanie filgotynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min) i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Stosowanie filgotynibu nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgotynibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>														
Sposób podawania	<p><u>Podanie doustne.</u> Produkt Jyseleca można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Nie badano czy tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połykać w całości.</p>														
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - aktywna gruźlica (ang. <i>Tuberculosis</i>, TB) lub aktywne ciężkie zakażenie, - ciąża 														
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym</u> Nie zaleca się stosowania filgotynibu w skojarzeniu z innymi silnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna, takrolimus, lekami biologicznymi ani innymi</p>														

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana Filgotynib (Jyseleca®), tabletki powlekane
	<p>inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia addytywnego działania immunosupresyjnego.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>Zgłaszano występowanie zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, u pacjentów otrzymujących filgotynib. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas stosowania filgotynibu było zapalenie płuc. Podczas stosowania filgotynibu zgłaszano także zakażenia oportunistyczne, jak TB, kandydoza przelyku i kryptokokoza. Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem; <ul style="list-style-type: none"> • którzy byli narażeni na TB; • z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie; • którzy mieszkali lub podróżowali po terenach endemicznego występowania TB lub grzybic, lub <ul style="list-style-type: none"> • ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń. <p>Należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu filgotynibem. Jeśli podczas leczenia filgotynibem wystąpi zakażenie, pacjenta należy dokładnie monitorować i jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe, czasowo przerwać leczenie filgotynibem. Leczenie filgotynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia. W związku z większą częstością występowania ciężkich zakażeń u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia tej populacji.</p> <p><u>Gruźlica</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem pacjenci powinni zostać zbadani w kierunku gruźlicy. Filgotynibu nie należy podawać pacjentom z aktywną TB. U pacjentów z utajoną gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe.</p> <p>Pacjentów, w tym pacjentów u których przed rozpoczęciem leczenia uzyskano ujemny wynik badania w kierunku utajonej postaci gruźlicy, należy monitorować pod kątem występowania objawów gruźlicy.</p> <p><u>Reaktywacja zakażeń wirusowych</u></p> <p>Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Herpes (np. półpasiec). Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy czasowo przerwać leczenie filgotynibem do czasu wyleczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem i w jego trakcie, należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów pod kątem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe</u></p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Dane kliniczne są niewystarczające, aby ocenić potencjalną częstość występowania nowotworów złośliwych po ekspozycji na filgotynib. Trwają długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania. W badaniach klinicznych filgotynibu obserwowano występowanie nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia filgotynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i>, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia filgotynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.</p> <p><u>Rak skóry niebędący czerniakiem</u></p> <p>U pacjentów leczonych filgotynibem zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie płodności, zaburzenie spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe. Obecnie nie jest znany potencjalny wpływ filgotynibu na produkcję nasienia oraz płodność u mężczyzn. Nie wiadomo czy te potencjalne działania są odwracalne. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentami płci męskiej potencjalne ryzyko wystąpienia zmniejszonej płodności lub niepłodności.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki badań krwi</u></p> <p>Obserwowano ANC < 1 × 10⁹ komórek/l oraz ALC < 0,5 × 10⁹ komórek/l u ≤ 1% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz u < 3% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana Filgotynib (Jyseleca®), tabletki powlekane
	<p>Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je czasowo przerwać u pacjentów z ANC < 1 × 10⁹ komórek/l, ALC < 0,5 × 10⁹ komórek/l lub stężeniem Hb < 8 g/dl, obserwowanym w badaniach przeprowadzanych rutynowo podczas leczenia pacjenta.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek podczas leczenia filgotynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p><u>Lipidy</u></p> <p>Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) uległo nieznacznemu zwiększeniu. Stężenie cholesterolu LDL powróciło do wartości sprzed leczenia u większości pacjentów, którzy rozpoczęli terapię statynami podczas stosowania filgotynibu. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Ryzyko sercowo-naczyniowe</u></p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów należy monitorować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia) w ramach standardowej opieki.</p> <p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</u></p> <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 filgotynib. Inhibitory JAK należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia DVT/PE, np. podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, lub pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz długotrwałe unieruchomionych. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie filgotynibem, a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom, a następnie zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Zawartość laktozy</u></p> <p>Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlandia</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>Jyseleca 100 mg tabletki powlekane EU/1/20/1480/001 EU/1/20/1480/002 Jyseleca 200 mg tabletki powlekane EU/1/20/1480/003 EU/1/20/1480/004</p>
Procedura rejestracyjna	<p>Centralna (EMA)</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>24 września 2020</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p>
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP)</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
<p>bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</p>	<p>Filgotynib (Jyseleca®), tabletki powlekane</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p><u>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</u></p> <p>Przed wprowadzeniem produktu Jyseleca w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem regulacyjnym, treść oraz format programu edukacyjnego, w tym środków komunikacji, sposobów dystrybucji oraz innych aspektów programu. Program ma na celu zwiększenie świadomości fachowego personelu medycznego (ang. <i>Healthcare Professionals</i>, HCP) oraz pacjentów na temat ryzyka związanego z ciężkimi oraz oportunistycznymi zakażeniami, wadami rozwojowymi płodu (ryzyko w przypadku ciąży), potencjalnego działania na płodność mężczyzn, żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. <i>Venous Thromboembolism</i>, VTE) oraz wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>, MACE) oraz leczenia w związku z tymi zagrożeniami.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Jyseleca jest w obrocie, wszyscy HCP oraz pacjenci/opiekunowie, którym zostanie przepisany, wydany lub którzy będą stosowali produkt Jyseleca mają dostęp/otrzymali następujący pakiet materiałów edukacyjnych:</p> <p><u>Materiały Edukacyjne HCP powinny zawierać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystykę Produktu Leczniczego • Wytyczne dla fachowego personelu medycznego • Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (PAC) <p>Wytyczne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące najważniejsze elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólne wprowadzenie mówiące, że wytyczne dla HCP zawierają ważne informacje, przydatne w trakcie rozmowy z pacjentami, którym przepisywany jest filgotynib. Wytyczne zawierają również informacje na temat kroków, które można podjąć w celu zmniejszenia ryzyka dla pacjenta w kontekście najważniejszych aspektów bezpieczeństwa stosowania filgotynibu. • Sformułowania dla HCP w celu informowania pacjentów o znaczeniu PAC. <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia ciężkich i oportunistycznych zakażeń, w tym gruźlicy (TB) oraz płuca o informacje na temat ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia filgotynibem; o szczegółowe informacje na temat postępowania w przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia z zastosowaniem sugerowanych środków klinicznych, tj. określenie przeciwwskazań, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem, badania przesiewowe w kierunku TB, płuca, wirusowego zapalenia wątroby, oraz kroki do podjęcia w razie wystąpienia zakażenia; o informacje na temat unikania żywych, atenuowanych szczepionek bezpośrednio przed oraz podczas leczenia filgotynibem; o informacje na temat odpowiednich wytycznych dla pacjentów dotyczących uzyskania pilnej opieki medycznej w razie pojawienia się jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie. <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko obumarcia zarodka i działania teratogennego o informacje na temat ryzyka wystąpienia działania teratogennego podczas leczenia filgotynibem; o szczegółowe informacje na temat kroków wymaganych w celu zminimalizowania ryzyka ekspozycji w ciąży u kobiet w wielu rozrodczym, biorąc pod uwagę, że: filgotynib jest przeciwwskazany w ciąży; kobiety w wieku rozrodczym należy zachęcać do stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej w trakcie leczenia oraz przez przynajmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem; należy poinformować pacjentki o konieczności niezwłocznego powiadomienia HCP w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia ciąży; HCPs powinni osobiście omówić z pacjentkami wszelkie obecne lub przyszłe plany dotyczące ciąży; o sformułowania informujące pacjentki karmiące lub planujące karmić piersią, że nie powinny stosować filgotynibu. <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zaburzeń spermatogenezy, mogącego prowadzić do zmniejszenia płodności u mężczyzn; o informacje na temat potencjalnego ryzyka zaburzeń spermatogenezy w trakcie leczenia filgotynibem, na podstawie dostępnych danych; o sformułowania do omówienia z pacjentem płci męskiej planów dotyczących poczęcia dziecka, ze zwróceniem uwagi na możliwość zmniejszenia liczebności plemników w przypadku

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana Filgotynib (Jyseleca®), tabletki powlekane
	<p>leczenia filgotynibem oraz możliwego wpływu na płodność.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE): <ul style="list-style-type: none"> o wytyczne dotyczące stosowania filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka VTE; o Informacje na temat ryzyka wystąpienia VTE w trakcie leczenia filgotynibem; <p>o szczegółowe informacje na temat postępowania w przypadku ryzyka wystąpienia VTE wraz z sugerowanymi środkami klinicznymi, tj. przerwanie leczenia filgotynibem w przypadku pojawienia się klinicznych objawów VTE, okresowa ponowna ocena ryzyka wystąpienia VTE u pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE): <ul style="list-style-type: none"> o wytyczne dotyczące stosowania filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka MACE; o informacje na temat ryzyka wystąpienia MACE w trakcie leczenia filgotynibem; o informacje na temat ryzyka wystąpienia zależnego od dawki zwiększenia parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości. • Przepisywanie pacjentom w bardzo podeszłym wieku (75 lat i starszym): <ul style="list-style-type: none"> o informacje na temat leczenia filgotynibem u pacjentów w wieku 75 lat i starszych; o wytyczne dotyczące dawki filgotynibu do stosowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 75 lat i starszych. • Instrukcje dostępu do cyfrowych informacji dla HCP. • Informacje na temat tego, gdzie zgłaszać zdarzenia niepożądane. <ul style="list-style-type: none"> <u>Pakiet informacji dla pacjenta powinien zawierać:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ulotkę informacyjną dla pacjenta • Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (PAC) <u>Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące najważniejsze informacje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dane kontaktowe do osoby przepisującej filgotynib. • Stwierdzenie, że pacjent powinien mieć PAC zawsze przy sobie, oraz zalecenie jej przedstawienia HCP opiekującemu się nim (tj. osoby nieprzepisującej filgotynibu, HCP na SOR itp.). • Niezbędne informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego, aby pacjent był o nich poinformowany i mógł zwrócić się o pomoc lekarską. • Niezbędne informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich i oportunistycznych zakażeń, w tym półpaśca, aby pacjent był o nich poinformowany i mógł zwrócić się o pomoc lekarską o informacje i wskazówki dla pacjentów oraz ich HCPs o ryzyku związanym ze szczepieniami żywymi szczepionkami w trakcie leczenia filgotynibem. <ul style="list-style-type: none"> • Informacje na temat ciąży, metod antykoncepcji oraz karmienia piersią: <ul style="list-style-type: none"> o wyraźną informację, że filgotynibu nie wolno stosować w ciąży; o wytyczne dla pacjentów dotyczące stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem; <ul style="list-style-type: none"> o informację, że filgotynibu nie należy stosować w okresie karmienia piersią; o informację o możliwym wpływie na płodność u mężczyzn; • Informacje na temat monitorowania poziomu cholesterolu podczas leczenia.

10.2. CHARAKTRYSTYKI KOMPARATORÓW

Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant® (baricytynib) [200] i Xeljanz® (tofacytynib) [71].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, wybiórcze leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA37	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA29
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Tabletka powlekana (tabletki). Olumiant 2 mg tabletki powlekane Jasnorożowe, podłużne tabletki o wymiarach 9 x 7,5 mm z wytłoczonym napisem „Lilly” z jednej strony i „2” z drugiej. Olumiant 4 mg tabletki powlekane Różowe, okrągłe tabletki o średnicy 8,5 mm z wytłoczonym napisem „Lilly” z jednej strony i „4” z drugiej. Tabletki zawierają wgłębienie z obu stron</p> <p>Olumiant 2 mg, tabletki powlekane - każda tabletki powlekana zawiera 2 mg baricytynibu. Olumiant 4 mg, tabletki powlekane - każda tabletki powlekana zawiera 4 mg baricytynibu.</p>	<p>Tabletka powlekana (tabletki) XELJANZ 5 mg tabletki powlekane Biała, okrągła tabletki o średnicy 7,9 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 5” po drugiej stronie. XELJANZ 10 mg tabletki powlekane Niebieska, okrągła tabletki o średnicy 9,5 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 10” po drugiej stronie.</p> <p>XELJANZ 5 mg tabletki powlekane - każda tabletki powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 5 mg tofacytynibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu - każda tabletki powlekana zawiera 59,44 mg laktozy. XELJANZ 10 mg tabletki powlekane - każda tabletki powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 10 mg tofacytynibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu - każda tabletki powlekana zawiera 118,88 mg laktozy</p>
Mechanizm działania	<p>Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego baricytynibu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC50 wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i > 400 nM.</p> <p>Kinazy janusowe (JAK) to enzymy, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka 13 STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.</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 heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączy się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Baricytynib jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
	<p>(DMARDs, ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Baricytynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (dostępne dane dotyczące możliwości leczenia skojarzonego).</p> <p>Atopowe zapalenie skóry</p> <p>Baricytynib jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów wymagających leczenia ogólnego.</p>	<p>niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug). Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p>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 przeciwrheumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug).</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p>Tofacytynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.</p> <p>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</p> <p>Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodzącego 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.</p> <p>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</p> <p>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. Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.</p>
Dawkowanie	<p>Dawkowanie - Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Zalecana dawka baricytynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę</p>	<p>Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie tofacytynibu.</p> <p>Reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p>Zalecana dawka to tabletki powlekane 5 mg, podawane dwa razy na dobę. Dawki tej nie należy przekraczać.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku stosowania tego</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
	<p>W przypadku pacjentów, u których po 8 tygodniach terapii nie ma korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia</p> <p>Nie należy rozpoczynać terapii u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. absolute lymphocyte count - ALC) wynosi mniej niż $0,5 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count - ANC) wynosi mniej niż 1×10^9 komórek/l lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl. Można rozpocząć leczenie, gdy te wartości ponownie przekroczą powyższe limity</p> <p>Jednoczesne stosowanie z inhibitorami OAT3</p> <p>U pacjentów przyjmujących inhibitory transportera anionów organicznych 3 (OAT3) o silnym potencjale hamującym, takie jak probenecyd, zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę</p>	<p>produktu w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Informacje dotyczące zmiany z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub odwrotnie znajdują się w tabeli przedstawionej w ChPL.</p> <p><u>Przerwanie i zaprzestanie leczenia u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży</u></p> <p>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 zalecenia dotyczące przerwania dawkowania lub trwałego zaprzestania leczenia wydawane są w zależności od stopnia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych.</p> <p>Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 750 komórek/mm³.</p> <p>Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³. Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1200 komórek/mm³.</p> <p>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.</p> <p>Interakcje</p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Dotyczy stosowania wyłącznie u dzieci i młodzieży:</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
		<p>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.</p> <p><u>Szczególne populacje</u></p> <p>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. Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby i nerek ostosoowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerakprzedstawiono w tabelach znajdujących się w ChPL.</p> <p>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.</p>
Sposób podawania	Podanie doustne. Baricytynib należy przyjmować raz na dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.	Podanie doustne. Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów mających trudności z połknięciem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą Cięża	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne. • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. • Cięża i laktacja
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Zakażenia Stosowanie baricytynibu w porównaniu z placebo wiąże się ze zwiększoną częstością występowania zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych. W badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, stosowanie baricytynibu w skojarzeniu z metotreksatem skutkowało zwiększeniem częstości występowania zakażeń w porównaniu z monoterapią baricytynibem.</p> <p>Przed wdrożeniem terapii baricytynibem u pacjentów z czynnymi, przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami należy rozważyć ryzyko i korzyści płynące z</p>	<p>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.</p> <p>Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania tofacytynibu z</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
	<p>takiego leczenia. W przypadku wystąpienia zakażenia należy uważnie monitorować stan pacjenta i tymczasowo przerwać stosowanie produktu, jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie. Nie należy wznawiać terapii do czasu ustąpienia zakażenia.</p> <p style="text-align: center;">Gruźlica</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii należy sprawdzić, czy pacjent nie ma gruźlicy. Nie należy podawać baricytynibu pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z uprzednio nieleczonym, utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy należy rozważyć terapię przeciwegruźliczą przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p style="text-align: center;">Zmiany w obrazie morfologicznym krwi</p> <p>Wartości bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) poniżej 1×10^9 komórek/l i bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l odnotowano w badaniach klinicznych. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów odnotowano stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl. Nie należy rozpoczynać terapii lub należy ją tymczasowo przerwać, jeśli podczas leczenia odnotowany zostanie poziom ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub hemoglobiny < 8 g/dl.</p> <p>U pacjentów w wieku podeszłym z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia limfocytozy. W rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zaburzeń limfoproliferacyjnych.</p> <p style="text-align: center;">Reaktywacja zakażeń wirusowych</p> <p>W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reaktywacji zakażeń wirusowych, w tym zakażeń wirusami Herpes (np. wirusa ospy wietrznej i półpaśca, wirusa opryszczki). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej leczeni byli zarówno biologicznymi, jak i klasycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Jeśli u pacjenta rozwinię się półpasiec, terapia powinna zostać czasowo wstrzymana do czasu ustąpienia choroby. Przed rozpoczęciem leczenia baricytynibem należy przeprowadzić zgodne z klinicznymi wytycznymi badania przesiewowe pod kątem wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci, u których wykazano obecność przeciwciał przeciwko HCV, ale nie wykazano obecności RNA tego wirusa, zostali dopuszczeni do udziału w badaniach. Pacjenci z obecnymi przeciwciałami przeciw antygenom powierzchniowym i rdzeniowym HBV, ale bez antygeny powierzchniowego HBs, również zostali dopuszczeni do udziału w badaniach; tacy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem ekspresji</p>	<p>lekami biologicznymi, takimi jak antagoniści TNF, antagoniści receptora interleukiny-1 (IL)-1R, antagoniści receptora interleukiny-6 (IL-6R), przeciwciała monoklonalne anty-CD20, antagoniści IL-17, antagoniści IL-12/IL-23, antyintegryny, selektywne modulatory kostymulacji i silne immunosupresanty, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopryna, 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.</p> <p style="text-align: center;">Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)</p> <p>U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki ŻChZZ o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (ZP) (niektóre z nich zakończone zgonem) oraz zakrzepicy żył głębokich (ZŻG). W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, w grupie, w której stosowano tofacytynib, obserwowano zależne od dawki zwiększone ryzyko ŻChZZ w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów TNF. W eksploracyjnej analizie danych post hoc, prowadzonej w ramach tego badania, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ kolejne przypadki ŻChZZ obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących tofacytynib, u których po 12 miesiącach leczenia stężenie D-dimerów wynosiło $\geq 2 \times$ GGN, niż u pacjentów, u których stężenie D-dimerów wynosiło $< 2 \times$ GGN; obserwacji tej nie odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorem TNF. Interpretacja danych jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę zdarzeń ŻChZZ oraz ograniczoną dostępność testów na oznaczenie stężenia D-dimerów (testy te wykonano wyłącznie na początku badania, w 12. miesiącu i po zakończeniu badania). U pacjentów, u których w trakcie badania nie wystąpiła ŻChZZ, średnie stężenia D-dimerów były w znacznym stopniu zmniejszone w 12. miesiącu względem wartości wyjściowej we wszystkich leczonych grupach. Jednakże stężenia D-dimerów wynoszące $\geq 2 \times$ GGN w 12. miesiącu zaobserwowano u około 30% pacjentów, u których nie wystąpiła kolejne zdarzenia ŻChZZ, co wskazuje na ograniczoną swoistość testów do oznaczania stężenia D-dimerów w tym badaniu.</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
	<p>DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). W przypadku wykrycia DNA HBV należy skonsultować się z hepatologiem w celu ustalenia, czy uzasadnione jest przerwanie terapii.</p> <p>Szczepienie</p> <p>Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących baricytynib. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas terapii baricytynibem lub tuż przed jej rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się, aby wszyscy pacjenci mieli wykonane wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p>Lipidy</p> <p>U pacjentów leczonych baricytynibem zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie wartości stężeń lipidów we krwi. Po zastosowaniu statyn stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) obniżyło się do wartości poprzedzających terapię. Profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii; późniejsze postępowanie w stosunku do pacjentów powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p>Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych</p> <p>U pacjentów przyjmujących baricytynib, zgłaszano zależne od dawki zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). W badaniach klinicznych zaobserwowano co najmniej 5- i 10-krotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności AIAT i AspAT. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów stosowanie w skojarzeniu z metotreksatem skutkowało zwiększeniem częstości narastania aktywności aminotransferaz wątrobowych w porównaniu z monoterapią baricytynibem. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności AIAT lub AspAT i podejrzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać leczenie do czasu wykluczenia tej diagnozy.</p> <p>Nowotwory</p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Dostępne dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej zachorowalności na nowotwory po ekspozycji na baricytynib. Trwają obecnie prace nad oceną bezpieczeństwa długofalowego.</p>	<p>ŻChZZ, chyba że nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia.</p> <p>Do czynników ryzyka ŻChZZ zalicza się: ŻChZZ w wywiadzie, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, zawał mięśnia sercowego (przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy), niewydolność serca, stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi, nowotwory złośliwe. Należy również wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka ŻChZZ, takie jak: wiek, otyłość (BMI ≥ 30), cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Podczas leczenia tofacytynibem pacjentów należy poddawać okresowym badaniom kontrolnym w celu oceny zmian pod kątem ryzyka ŻChZZ. U pacjentów z RZS ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ należy rozważyć wykonanie oznaczenia stężenia D-dimerów po około 12 miesiącach leczenia. Jeżeli wynik tego testu będzie wynosił $\geq 2 \times$ GGN, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia tofacytynibem należy potwierdzić, że korzyści kliniczne przewyższają istniejące ryzyko.</p> <p>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.</p> <p>Ciężkie zakażenia</p> <p>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.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
	<p>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</p> <p>U pacjentów przyjmujących baricytynib zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Należy zachować ostrożność stosując baricytynib u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, takimi jak podeszły wiek, otyłość, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w wywiadzie lub pacjenci poddawani zabiegowi chirurgicznemu i unieruchomieni. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, należy odstawić produkt, pilnie zbadać pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p>Badania laboratoryjne – w ChPL przedstawiono tabele z parametrami laboratoryjnymi i wskazówkami dotyczącymi monitorowania.</p> <p>Immunosupresyjne produkty lecznicze</p> <p>Nie zaleca się kojarzenia z biologicznymi DMARDs, biologicznymi lekami wpływającymi na odpowiedź immunologiczną lub innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka skumulowanego działania immunosupresyjnego.</p> <p>W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów ilość danych dotyczących stosowania baricytynibu z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym (np. z azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną) jest ograniczona, dlatego takie skojarzenia należy stosować ostrożnie.</p> <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry nie badano jednoczesnego stosowania z cyklosporyną ani innymi silnie działającymi lekami immunosupresyjnymi i nie zaleca się takiego skojarzenia.</p> <p>Nadwrażliwość</p> <p>Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nadwrażliwości związane z podaniem baricytynibu. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać leczenie.</p> <p>Zapalenie uchyłków</p> <p>W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego. Baricytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwałe produkty lecznicze związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy</p>	<p>z niedoborami odporności oraz rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjent powinien być ściśle monitorowany.</p> <p>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. Kryteria dotyczące przerwania leczenia i monitorowania pacjentów w kierunku występowania limfopenii zostały omówione w ChPL.</p> <p>Gruźlica</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy byli narażeni na gruźlicę, • którzy mieszkali w regionach występowania gruźlicy endemicznej lub po takich regionach podróżowali. <p>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.</p> <p>Reaktywacja wirusa</p> <p>W badaniach klinicznych tofacytynibu obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes (np. półpasiec). W grupie pacjentów leczonych tofacytynibem zapadalność na półpasca wydaje się być większa u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów pochodzenia japońskiego lub koreańskiego,

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
	<p>niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.</p> <p>Substancje pomocnicze Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkie, to znaczy zasadniczo jest „wolny od sodu”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjentów, u których ALC wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³, • pacjentów z wieloletnim przebiegiem RZS, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD), • pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę. <p>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.</p> <p>Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)</p> <p>U pacjentów przyjmujących tofacytynib obserwowano poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe. W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów palących wyroby tytoniowe obecnie lub w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.</p> <p>Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne</p> <p>Tofacytynib może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw nowotworom złośliwym. W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, zwłaszcza raka płuca i chłoniaka, w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF.</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Enzymy wątrobowe Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania u niektórych pacjentów większej aktywności enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia tofacytynibem pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), szczególnie podczas skojarzonego</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
		<p>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.</p> <p style="text-align: center;">Nadwrażliwość</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Parametry laboratoryjne</p> <p style="text-align: center;">Limfocyty</p> <p>Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania limfopenii w porównaniu z placebo. Liczba limfocytów mniejsza niż 750 komórek/mm³ była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm³, nie zaleca się rozpoczynania ani kontynuacji leczenia tofacytynibem. Liczbę limfocytów należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p style="text-align: center;">Neutrofile</p> <p>Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (mniej niż 2000 komórek/mm³) w porównaniu z placebo. U dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm³, ani u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest mniejsza niż 1200 komórek/mm³, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tofacytynibem. ANC należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p style="text-align: center;">Hemoglobina</p> <p>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.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
		<p>Monitorowanie lipidów</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Szczepienia</p> <p>Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów, a w szczególności u pacjentów z wielostawowym MIZS i pacjentów z młodzieńczym ŁZS, wykonać wszystkie obowiązujące szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Zaleca się, aby nie podawać żywych szczepionek jednocześnie z tofacytynibem. Podejmując decyzję o zastosowaniu żywych szczepionek przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem, należy wziąć pod uwagę, czy dany pacjent znajduje się w stanie immunosupresji. Profilaktyczne podanie szczepionki przeciw półpaścowi należy rozważyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. Jeśli podawana jest żywa szczepionka przeciw półpaścowi, należy ją podać jedynie pacjentom, którzy przebyli ospę wietrzną lub tym, którzy są seropozytywni względem wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Jeśli przebycie ospy wietrznej jest wątpliwe lub niepewne, zaleca się wykonanie badań w kierunku przeciwciał przeciw VZV. Szczepienie żywymi szczepionkami powinno nastąpić co najmniej 2 tygodnie, a najlepiej 4 tygodnie, przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu lub zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do immunomodulujących produktów leczniczych. Brak jest danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących tofacytynib.</p> <p>Zawartość substancji pomocniczych</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. 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>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia	Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1170/001 EU/1/16/1170/002 EU/1/16/1170/003 EU/1/16/1170/004 EU/1/16/1170/005 EU/1/16/1170/006 EU/1/16/1170/007 EU/1/16/1170/008 EU/1/16/1170/009 EU/1/16/1170/010 EU/1/16/1170/011 EU/1/16/1170/012 EU/1/16/1170/013 EU/1/16/1170/014 EU/1/16/1170/015 EU/1/16/1170/016	EU/1/17/1178/001 EU/1/17/1178/002 EU/1/17/1178/003 EU/1/17/1178/004 EU/1/17/1178/005 EU/1/17/1178/006 EU/1/17/1178/007 EU/1/17/1178/008 EU/1/17/1178/009 EU/1/17/1178/014
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Baricytynib (Olumiant®), tabletki powlekane [200]	Tofacytynib (Xeljanz®), tabletki powlekane [71]
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>W ChPL znajdują się także Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka.</p>	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>W ChPL znajdują się także Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka.</p>

Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [202] w postaci dożylniej i podskórnej.

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07	
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Produkt ma postać przezroczystego do opalizującego roztworu, w kolorze od bezbarwnego do białego.</p> <p>Każdy mL koncentratu zawiera 20 mg tocilizumabu* Każda fiołka zawiera 80 mg tocilizumabu* w 4 mL (20 mg/mL). Każda fiołka zawiera 200 mg tocilizumabu* w 10 mL (20 mg/mL). Każda fiołka zawiera 400 mg tocilizumabu* w 20 mL (20 mg/mL). *humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda fiołka 80 mg zawiera 0,10 mmol (2,21 mg) sodu. Każda fiołka 200 mg zawiera 0,20 mmol (4,43 mg) sodu. Każda fiołka 400 mg zawiera 0,39 mmol (8,85 mg) sodu</p>	<p>Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.</p> <p>Każda ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 mL.</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
Mechanizm działania	Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych	
Wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX. • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF). <p>Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Wykazano, że produkt leczniczy RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u osób dorosłych otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie</p>	<p>Produkt leczniczy RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX. • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF). U tych pacjentów produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Wykazano, że produkt leczniczy RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem. <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku 1 rok i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>jest wskazane.</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat.</p>	
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, COVID-19, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub zespołu uwalniania cytokin (CRS). Wszyscy chorzy leczeni produktem leczniczym RoActemra powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p> <p>Dawkowanie Chorzy na RZS</p> <p>Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję. W badaniach klinicznych nie oceniano dawek powyżej 1,2 g.</p> <p>W ChPl przedstawiono tabelę z dostosowaniem dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych</p> <p>Szczególne grupy pacjentów Dzieci Chorzy na uMIZS</p> <p>Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania produktu leczniczego RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat. U pacjentów z uMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równoległe MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi</p>	<p>Tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) jest podawany za pomocą jednorazowej ampułko-strzykawki i igły z systemem zabezpieczającym. Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS i (lub) GCA. Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy RoActemra lub może to zrobić rodzic/opiekun pacjenta tylko gdy lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a w razie konieczności pacjent lub rodzic/opiekun wyrazi zgodę na obserwację medyczną i zostanie przeszkolony w zakresie właściwej techniki wykonania wstrzyknięcia. Pacjenci, którzy zmieniają leczenie z tocilizumabu w postaci dożylną na formę podskórną powinni podać pierwszą dawkę podskórną w terminie planowanej kolejnej dawki dożylną, pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego. Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym RoActemra powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Powinna zostać oceniona możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta lub rodzica/opiekuna w domu oraz należy poinstruować pacjenta lub rodzica/opiekuna o konieczności poinformowania lekarza przed podaniem kolejnej dawki, jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji alergicznej. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza.</p> <p>RZS</p> <p>Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu. Istnieją ograniczone dane dotyczące zmiany podawania produktu leczniczego RoActemra z formy dożylną na podskórną w stałej dawce. Podawanie leku należy kontynuować w odstępach cotygodniowych. Pacjenci, u których zmieniono sposób podawania z dożylnego na podskórny, muszą przyjąć pierwszą, podawaną podskórnie dawkę zamiast zaplanowanej dawki dożylną pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.</p> <p>W ChPL przedstawiono zlecenia dotyczące modyfikowania dawki w zależności od wyników badań laboratoryjnych.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów U starszych pacjentów</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.</p> <p>Dane kliniczne są niewystarczające, aby ocenić wpływ zmniejszenia dawki tocilizumabu na pacjentów z uMIZS, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.</p> <p>Chorzy na wMIZS Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu. Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania produktu leczniczego RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <p>U pacjentów z wMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.</p> <p>Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS. Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>U starszych pacjentów Nie jest wymagane dostosowanie dawki u starszych pacjentów > 65 lat. Osoby z zaburzoną czynnością nerek Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Produkt leczniczy</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki u starszych pacjentów > 65 lat. Osoby z niewydolnością nerek Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego RoActemra nie było badane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu ciężkim. U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.</p> <p>Osoby z niewydolnością wątroby Produkt leczniczy RoActemra nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.</p> <p>Dzieci Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej u dzieci w wieku od urodzenia do mniej niż 1 rok. Dane nie są dostępne. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o konsekwentne zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu. Produkt leczniczy RoActemra może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Chorzy na uMIZS Zalecana dawka u pacjentów w wieku powyżej 1 roku życia wynosi 162 mg podawana podskórnie raz na tydzień u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 162 mg podawana podskórnie raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego RoActemra w postaci podawanej podskórnie.</p> <p>Pacjenci z wMIZS: Zalecanym dawkowaniem u pacjentów w wieku powyżej 2 lat jest podskórne podanie dawki 162 mg raz na 2 tygodnie pacjentom o masie ciała większej lub równej 30 kg lub podskórne podanie dawki 162 mg raz na 3 tygodnie pacjentom o masie ciała mniejszej niż 30 kg.</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>RoActemra nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.</p> <p>Osoby z zaburzoną czynnością wątroby Produkt leczniczy RoActemra nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe</p>	
Sposób podawania	<p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy RoActemra należy podawać chorym na RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę. Chorzy na RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 o masie ciała ≥ 30 kg. Produkt leczniczy RoActemra należy rozcieńczyć do objętości 100 mL za pomocą jałowego, apirogennego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) z zachowaniem zasad aseptyki.</p> <p>Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji związanej z infuzją, należy zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew i natychmiast podać odpowiednie leki lub zastosować leczenie wspomagające</p>	<p>Produkt leczniczy RoActemra jest przeznaczony do stosowania podskórnego. Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy RoActemra, jeśli ich lekarz uzna to za właściwe. Cała zawartość (0,9 mL) ampułko-strzykawki musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona. Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką. Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego RoActemra w ampułko-strzykawce podano w ulotce dołączonej do opakowania</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne, ciężkie zakażenia, z wyjątkiem COVID-19</p>	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Identyfikowalność W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny zostać jasno zapisane (lub odnotowane) w dokumentacji pacjenta.</p> <p>Chorzy na RZS, wMIZS i uMIZS Zakażenia U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinię się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń. Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności, w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych</p>	<p>Produkt leczniczy RoActemra w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy RoActemra w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dzieciom z uMIZS, których masa ciała wynosi mniej niż 10 kg.</p> <p>Identyfikowalność W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny zostać jasno zapisane (lub odnotowane) w dokumentacji pacjenta.</p> <p>Zakażenia U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinię się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>otrzymujących leczenie biologiczne, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C – reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Pacjentów (włączając młodsze dzieci z uMIZS i wMIZS, które mają niższą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS i wMIZS, należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie, niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.</p> <p style="text-align: center;">Gruźlica</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, pacjenci chorzy na RZS, uMIZS i wMIZS, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego RoActemra powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwprątkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności. Należy pouczyć pacjentów, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).</p> <p style="text-align: center;">Reaktywacja zakażenia wirusowego</p> <p>W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z tocilizumabem nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.</p> <p style="text-align: center;">Powikłania zapalenia uchyłków jelita</p> <p>Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu leczniczego RoActemra u chorych na RZS. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha,</p>	<p>przewlekłymi zakażeniami bądź z chorobami współistniejącymi tj. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc, które mogą predysponować do zakażeń. Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne takie jak produkt leczniczy RoActemra, gdyż objawy i symptomy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone z powodu stłumienia reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C-reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Pacjentów (w tym młodsze dzieci z uMIZS lub wMIZS, które mogą mieć mniejszą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub wMIZS należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.</p> <p style="text-align: center;">Gruźlica</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego RoActemra powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwprątkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności. Pacjentów oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub wMIZS należy poinstruować, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).</p> <p style="text-align: center;">Reaktywacja zakażenia wirusowego</p> <p>W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z produktem leczniczym RoActemra nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.</p> <p style="text-align: center;">]Powikłania zapalenia uchyłków jelita</p> <p>Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.</p> <p>Reakcje nadwrażliwości Opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości pozostające w związku z wlewem produktu leczniczego RoActemra. Stopień nasilenia takich reakcji może być większy i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu steroidy i leki przeciwhistaminowe. Podczas podawania produktu leczniczego RoActemra, odpowiednie leczenie powinno być dostępne do natychmiastowego użycia na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ciężkiej reakcji związanej z wlewem, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.</p> <p>Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzona czynność wątroby W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby.</p> <p>Hepatotoksyczność W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem leczniczym RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę. Ciężkie uszkodzenie wątroby występowało w okresie od 2 tygodni do ponad 5 lat po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego RoActemra. Opisywano przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu wątroby. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych</p>	<p>RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.</p> <p>Reakcje nadwrażliwości Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku ze stosowaniem produktu leczniczego RoActemra. Takie reakcje mogą mieć cięższy przebieg i potencjalnie kończyć się zgonem w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego leczenia produktem leczniczym RoActemra, nawet w przypadku zastosowania premedykacji z użyciem leków steroidowych i przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra, rozpocząć odpowiednie leczenie i na stałe zrezygnować ze stosowania tocilizumabu.</p> <p>Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby.</p> <p>Hepatotoksyczność W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem leczniczym RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę. Ciężkie uszkodzenie wątroby występowało w okresie od 2 tygodni do ponad 5 lat po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego RoActemra. Opisywano przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu wątroby. Należy</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>uszkodzenia wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym RoActemra pacjentów z RZS, wMIZS i uMIZS i wyjściową aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą > 5 x GGN. U chorych na RZS, uMIZS i wMIZS, AIAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerywania podawania produktu leczniczego RoActemra w oparciu o aktywności aminotransferaz. W przypadkach zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT > 3–5 x GGN potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem leczniczym RoActemra.</p> <p style="text-align: center;">Zaburzenia hematologiczne</p> <p>W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.</p> <p>U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu leczniczego RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli wartość ANC (ang. absolute neutrophil count) jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (np. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u pacjentów z RZS, uMIZS i wMIZS oraz wartością ANC < $0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi < $50 \times 10^3/\mu L$. Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu leczniczego RoActemra dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.</p> <p>U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej.</p> <p>Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi</p> <p>U pacjentów z uMIZS i wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiego wlewu, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.</p> <p style="text-align: center;">Parametry gospodarki lipidowej</p>	<p>poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym RoActemra pacjentów z aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą > 5 x GGN. U chorych na RZS, GCA, uMIZS i wMIZS, AIAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. W przypadkach zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT > 3–5 x GGN należy przerwać terapię produktem leczniczym RoActemra.</p> <p style="text-align: center;">Zaburzenia hematologiczne</p> <p>W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.</p> <p>U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu leczniczego RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli wartość ANC jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u pacjentów z ANC < $0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi < $50 \times 10^3/\mu L$. Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu leczniczego RoActemra dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.</p> <p>U chorych na RZS i GCA liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej.</p> <p>U pacjentów z uMIZS lub wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiego podania leku a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.</p> <p style="text-align: center;">Parametry gospodarki lipidowej</p> <p>U chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz trójglicerydów. U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterosgennych, a</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>U pacjentów leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz triglicerydów. U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na terapię lekami obniżającymi stężenie lipidów. U chorych na uMIZS, wMIZS i RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi leczenia hiperlipidemii.</p> <p>Zaburzenia neurologiczne Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu leczniczego RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.</p> <p>Złośliwe procesy nowotworowe U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinęcia się złośliwego procesu nowotworowego.</p> <p>Szczepienia Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem leczniczym RoActemra i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra u wszystkich pacjentów, a w szczególności u chorych na uMIZS i wMIZS, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.</p> <p>Ryzyko sercowo-naczyniowe U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka</p>	<p>podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów. U wszystkich pacjentów ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.</p> <p>Zaburzenia neurologiczne Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu leczniczego RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.</p> <p>Nowotwór złośliwy U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinęcia się złośliwego procesu nowotworowego.</p> <p>Szczepienia Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem leczniczym RoActemra i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra u wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży oraz w podeszłym wieku, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.</p> <p>Ryzyko sercowo-naczyniowe U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).</p> <p>Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>(np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).</p> <p>Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS, uMIZS lub wMIZS. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.</p> <p>Sód Produkt leczniczy zawiera 1,17 mmola (lub 26,55 mg) sodu w maksymalnej dawce wynoszącej 1200 mg. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania produktu pacjentom na diecie ograniczającej spożywanie sodu. Dawki poniżej 1025 mg produktu leczniczego RoActemra zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), czyli uznaje się je za „wolne od sodu”.</p> <p>Pacjenci z COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność produktu leczniczego RoActemra nie została ustalona w leczeniu pacjentów z COVID-19, którzy nie mają podwyższonego poziomu CRP • Produkt leczniczy RoActemra nie powinien być podawany pacjentom z COVID-19, którzy nie otrzymują kortykosteroidów o działaniu układowym, ponieważ nie można wykluczyć wzrostu śmiertelności w tej podgrupie. <p>Zakażenia U pacjentów z COVID-19 nie należy podawać produktu leczniczego RoActemra, jeśli u pacjentów występuje jednocześnie jakiegokolwiek inne czynne, ciężkie zakażenie. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków, cukrzyca, śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować pacjentów do zakażeń.</p> <p>Hepatotoksyczność U pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 może występować zwiększona aktywność AlAT lub AspAT. Niewydolność wielonarządowa z zajęciem wątroby jest rozpoznawana jako powikłanie COVID-19 o ciężkim przebiegu. Decyzja o podaniu tocilizumabu powinna być podjęta z rozważeniem potencjalnych korzyści z leczenia COVID-19 i potencjalnych zagrożeń związanych z leczeniem stanu ostrego tocilizumabem. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z COVID-19, u których aktywność AlAT lub AspAT przekracza 10 x GGN. U pacjentów z COVID-19 aktywność AlAT lub AspAT należy monitorować zgodnie z aktualną standardową praktyką kliniczną.</p>	<p>Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u chorych na RZS. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.</p> <p>GCA Produkt leczniczy RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.</p> <p>uMIZS Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów w czasie epizodu czynnego ZAM.</p>

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
	<p>Nieprawidłowości hematologiczne Nie jest zalecane podawanie produktu u pacjentów z COVID-19, u których ANC wynosi $< 1 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^3/\mu l$. Należy monitorować liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zgodnie z aktualną standardową praktyką kliniczną.</p> <p>Dzieci i młodzież Pacjenci z uMIZS Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tocilizumabu u pacjentów w czasie epizodu czynnego zespołu aktywacji makrofagów.</p>	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy</p>	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/08/492/001 EU/1/08/492/002 EU/1/08/492/003 EU/1/08/492/004 EU/1/08/492/005 EU/1/08/492/006</p>	<p>EU/1/08/492/007 EU/1/08/492/008</p>
Procedura rejestracyjna	<p>EMA (centralna)</p>	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013</p>	
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	<p>Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania</p>	
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>	

Cecha	RoActemra® (tocilizumab) [202]	
	Postać dożylna	Postać podskórna
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; <p>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.</p> <p>W ChPL omówiono także dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka.</p>	

Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® (adalimumab) [203] i Enbrel® (etanercept) [204].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Każda fiolka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.</p>	<p>Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały.</p> <p>Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu. Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).</p>
Mechanizm działania	<p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 1-2 x 10⁻¹⁰ M).</p>	<p>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.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
Wskazania do stosowania	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca. • leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. <p>Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. Łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p>Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.</p> <p>Choroba Leśniowskiego-Crohna</p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Humira należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Humira można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane.</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.</p> <p>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</p> <p>Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.</p> <p>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p>Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.</p> <p>Osiowa spondyloartropatia</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
		<p>Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.</p> <p>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</p> <p>Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).</p> <p>Łuszczyca zwykła (plackowata) Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).</p> <p>Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży</p> <p>Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyki zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).</p> <p style="text-align: center;">Dorośli</p> <p style="text-align: center;">Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków</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, łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczyki zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczyki zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta. Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.</p> <p style="text-align: center;">Dawkowanie</p> <p style="text-align: center;">Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność.</p> <p style="text-align: center;">Specjalne grupy pacjentów</p> <p>Zaburzenia czynności nerek i wątroby Nie ma potrzeby dostosowania dawki.</p> <p style="text-align: center;">Pacjenci w podeszłym wieku</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
	<p>przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie choroby. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.</p> <p>U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień. U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku Nie jest wymagana zmiana dawkowania.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.</p> <p>Niewydolność nerek i (lub) wątroby Nie badano stosowania produktu Humira w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p>	<p>Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.</p> <p>Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg. Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała. Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.</p> <p>Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej) Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu. Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).</p>
Sposób podawania	Wstrzyknięcie podskórne	<p>Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
		dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA)	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Zakażenia</p> <p>Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych. Podczas stosowania produktu Humira informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.</p> <p>Poważne zakażenia</p> <p>W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Humira, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.</p> <p>Gruźlica</p> <p>Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z</p>	<p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Zakażenia</p> <p>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 leczonych produktem Enbrel. Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).</p> <p>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.</p> <p>Gruźlica</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
	<p>chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego 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 w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpocząć leczenia produktem Humira.</p> <p>W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira. Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy) wskazujących na zakażenie gruźlicą w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.</p> <p style="text-align: center;">Inne zakażenia oportunistyczne</p> <p>Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Humira, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez <i>Pneumocystis carinii</i>, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergilozie.</p> <p>Jeśli pacjent otrzymujący produkt Humira wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.</p> <p style="text-align: center;">Reaktywacja zapalenia wątroby typu B</p> <p>U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać</p>	<p>kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem 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).</p> <p style="text-align: center;">Nawrót zapalenia wątroby typu B</p> <p>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.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
	<p>podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.</p> <p>Zaburzenia neurologiczne Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.</p> <p>Reakcje alergiczne Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Humira w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie. Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.</p> <p>Działanie immunosupresyjne W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie komórek efektorowych T i B i komórek NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.</p> <p>Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka 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 lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
	<p>TNF. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Humira. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów.</p> <p>W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu, innego środka przeciw TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, 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.</p> <p>Reakcje hematologiczne</p> <p>W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira niezbyt często zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.</p> <p>Szczepienia</p> <p>Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz trivalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.</p> <p>Zastoinowa niewydolność serca</p> <p>W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie</p>	<p>wietrznej powinny 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.</p> <p>Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne</p> <p>Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)</p> <p>Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).</p> <p>W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.</p> <p>Rak skóry</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
	<p>zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.</p> <p>Zjawiska autoimmunizacyjne Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira.</p> <p>Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści 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.</p> <p>Operacje chirurgiczne Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.</p> <p>Niedrożność jelita cienkiego Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Powstawanie autoprzeciwciał Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych.</p> <p>Reakcje hematologiczne U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.</p> <p>Zaburzenia neurologiczne Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
	<p>obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.</p>	<p>leczonych produktem Enbrel. Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Choć nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.</p> <p>Leczenie skojarzone</p> <p>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.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</p> <p>Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.</p> <p>Zastoinowa niewydolność serca</p> <p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
		<p>wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują m żliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.</p> <p>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.</p> <p>Ziarniniakowość 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 ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórných nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.</p> <p>Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów Pacjenci w podeszłym wieku W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
		należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia. Dzieci i młodzież Szczepienia Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Abbott Laboratories Ltd. Queenborough Kent ME11 5EL Wielka Brytania	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/03/256/001 EU/1/03/256/012 EU/1/03/256/013 EU/1/03/256/014 EU/1/03/256/015	EU/1/99/126/002
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 luty 2010
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Warunki lub ograniczenia dotyczące	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Adalimumab (Humira®), roztwór do wstrzykiwań [203]	Etanercept (Enbrel®) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [204]
bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków, • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>W ChPL przedstawiono również dodatkowe informacje w celu minimalizacji ryzyka.</p>	<p>nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków, • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>W ChPL przedstawiono również dodatkowe informacje w celu minimalizacji ryzyka.</p>

Tabela 29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ronvoq® (upadacetynyb) i Simponi® (golimumab).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacetynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA44	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α), kod ATC: L04AB06
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Tabletka o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu Fioletowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie. RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu Czerwone, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a30” po jednej stronie.</p> <p>RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacetynyb półwodny w ilości odpowiadającej 15 mg upadacetynybu. RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacetynyb półwodny w ilości odpowiadającej 30 mg upadacetynybu.</p>	<p>Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, SmartJect Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</p> <p>Simponi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu. Simponi 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Jedna ampułko-strzykawka 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu.</p> <p>Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każdy wstrzykiwacz zawiera 20,5 mg sorbitolu na dawkę 50 mg. Każda ampułko-strzykawka zawiera 20,5 mg sorbitolu na dawkę 50 mg. □</p> <p>Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.</p>
Mechanizm działania	Upadacetynyb 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	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacytynib (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
	<p>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 16 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>przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.</p> <p>Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna. W badaniach in vitro, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.</p> <p>Atopowe zapalenie skóry Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu: • dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug), w tym MTX. • dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. Wykazano, że produkt Simponi w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.</p> <p>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. pJIA, polyarticular juvenile idiopathic arthritis) Produkt Simponi w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku 2 lat i starszych, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie produktem Simponi powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p>Spondyloartropatia osiowa Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis)</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
		<p>Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><i>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</i></p> <p>Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych MRI, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAIDs, non-steroidal anti inflammatory drugs).</p> <p>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</p> <p>Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p>
Dawkowanie	<p>Dawkowanie - Reumatoidalne zapalenie stawów Zalecana dawka upadacynybu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Rozpoczęcie podawania produktu</p> <p>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.</p> <p>Przerwanie podawania produktu</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.</p> <p><u>Specjalne populacje</u></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry dawki powyżej 15 mg raz na dobę nie są zalecane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Upadacynyb w dawce 15 mg</p>	<p>Dawkowanie - Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Produkt Simponi należy podawać równocześnie z metotreksatem.</p> <p>Odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg</p> <p>Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacytynib (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
	<p>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.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>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. Upadacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>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. 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.</p>	<p>Pominięta dawka</p> <p>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.</p> <p>Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:</p> <p><input type="checkbox"/> jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.</p> <p><input type="checkbox"/> 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.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Niewydolność nerek i wątroby</p> <p>Nie badano stosowania produktu leczniczego Simponi w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Simponi u pacjentów w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż pJIA.</p>
Sposób podawania	<p>Podanie doustne. 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.</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.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia, ciężkie zaburzenia czynności wątroby i ciąża.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne, umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym</u></p> <p>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</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
	<p>inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.</p> <p><u>Ciężkie zakażenia</u></p> <p>Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u pacjentów otrzymujących upadacynyb. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacynybu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U pacjentów otrzymujących upadacynyb zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacynybu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przelyku i kryptokokoza.</p> <p>Leczenia upadacynybem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania upadacynybu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem; <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Należy dokładnie monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacynybem. Leczenie upadacynybem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Pacjent, u którego podczas leczenia upadacynybem 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 upadacynybem, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacynybem można wznowić po opanowaniu zakażenia.</p> <p>W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku \geq 65 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.</p> <p style="text-align: center;">Gruźlica</p>	<p style="text-align: center;"><u>Zakażenia</u></p> <p>Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia golimumabem. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie golimumabem należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.</p> <p>Golimumabu nie należy stosować u pacjentów z istotnymi klinicznie, czynnymi zakażeniami. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie golimumabu. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych golimumabem, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Gruźlica</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących golimumab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacytynib (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
	<p>Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego pacjenta jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwegruźliczego. 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.</p> <p><u>Reaktywacja zakażeń wirusowych</u></p> <p>Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem Herpes (np. półpasiec). Wyda je 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 anti-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.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>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 i jednoczesnego stosowania z upadacytynibem).</p> <p><u>Nowotwory złośliwe</u></p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej i utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Przypominającej dla Pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością.</p> <p>W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia golimumabem.</p> <p>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.</p> <p>W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia golimumabem musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwegruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.</p> <p>U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem leczenia golimumabem.</p> <p>Zastosowanie leczenia przeciwegruźliczego 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.</p> <p><u>Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)</u></p> <p>Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając golimumab, którzy są przewlekłymi</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
	<p>złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe. W badaniach klinicznych upadacynybu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacynybem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznany nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacynybem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.</p> <p>Rak skóry niebędący czerniakiem</p> <p>U pacjentów leczonych upadacynybem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.</p> <p><u>Nieprawidłowości hematologiczne</u></p> <p>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. 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.</p> <p><u>Zapalenie uchyłków</u></p> <p>W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków. Zapalenie uchyłków może powodować perforację przewodu pokarmowego. Upadacynyb 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.</p> <p><u>Ryzyko sercowo-naczyniowe</u></p> <p>Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowonaczyniowych. U pacjentów leczonych upadacynybem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.</p>	<p>nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia golimumabem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie golimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe w populacji pediatrycznej</u></p> <p>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.</p> <p><u>Chłoniaki i białaczki</u></p> <p>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), łuszcycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA, psoriatic arthritis) i zeszywniającym</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacytynib (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
	<p><u>Lipidy</u></p> <p>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). 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.</p> <p><u>Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych</u></p> <p>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.</p> <p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</u></p> <p>Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, 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 bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.</p>	<p>zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, ankylosing spondylarthritis), 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.</p> <p>W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, hepatosplenic T-cell lymphoma) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6-MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z golimumabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak</u></p> <p>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.</p> <p><u>Dysplazja/rak jelita grubego</u></p> <p>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,</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacytynib (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
		<p>stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych golimumabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Znaczenie tych danych nie jest znane. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP jak również u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.</p> <p><u>Nowotwory skóry</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.</p> <p><u>Zastoinowa niewydolność serca</u></p> <p>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.</p> <p><u>Przypadki neurologiczne</u></p> <p>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.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
		<p><u>Operacje chirurgiczne</u></p> <p>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.</p> <p><u>Immunosupresja</u></p> <p>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.</p> <p><u>Zjawiska autoimmunizacyjne</u></p> <p>Względny niedobór TNFα 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.</p> <p><u>Reakcje hematologiczne</u></p> <p>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, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.</p> <p><u>Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą</u></p> <p>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.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
		<p><u>Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem</u> 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.</p> <p><u>Jednoczesne podawanie innych leków biologicznych</u> 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.</p> <p><u>Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDs na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs</u> Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenie.</p> <p><u>Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym</u> Pacjenci leczeni golimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem.</p> <p><u>Reakcje alergiczne</u> 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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
		<p>golimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.</p> <p><u>Nadwrażliwość na lateks</u> Osłonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów <u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u> W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztwniającym 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.</p> <p><u>Niewydolność nerek i wątroby</u> Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących golimumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Golimumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> <u>Szczepienia</u> 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.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u> 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).</p> <p><u>Możliwość błędnego podania leku</u> Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego Simponi przeznaczonego do</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacynyb (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
		podawania w iniekcjach podskórnych – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy. Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Niemcy	Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, The Netherlands
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	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	EU/1/09/546/001 1 wstrzykiwacz EU/1/09/546/002 3 wstrzykiwacze EU/1/09/546/003 1 ampułko-strzykawka EU/1/09/546/004 3 ampułko-strzykawki
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2009 r.
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Warunki lub ograniczenia dotyczące	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Upadacytynib (RINVOQ®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu [205]	Golimumab (Simponi®), roztwór do wstrzykiwań [206]
bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>W ChPL przedstawiono również dodatkowe informacje w celu minimalizacji ryzyka.</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>W ChPL przedstawiono również dodatkowe informacje w celu minimalizacji ryzyka.</p>

Tabela 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) i Flixabi® (infliksymab).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Infliksymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα), kod ATC: L04AB05.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα), kod ATC: L04AB02.
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).</p> <p>Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.</p> <p>Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.</p> <p>Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie dozownika. Każdy wkład dozownika zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.</p> <p>Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego. pH roztworu wynosi około 4,7.</p>	<p>Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).</p> <p>Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu* (infliximabum). Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.</p> <p>Biały proszek.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
Mechanizm działania	<p>Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNFα (IC$_{90}$ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNFα w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNFβ). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNFα w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNFα i IL1β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.</p>	<p>Inflixymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNFα), ale niewiążącym się z limfotoksyną α (TNFβ).</p> <p>Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNFα w różnorodnych testach biologicznych in vitro. Inflixymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNFα. Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. In vivo, inflixymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNFα, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNFα.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. W leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh. Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów ocenianego radiograficznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. <p>Osiowa spondyloartropatia</p> <p>Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje: Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) (znane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia) Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (znaną również jako nieradiograficzna osiowa spondyloartropatia) Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</p> <p>Produkt leczniczy Flixabi w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), w tym metotreksatem. dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów. <p>Choroba Crohna u dorosłych</p> <p>Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <p>Choroba Crohna u dzieci</p> <p>Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p>charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. <u>Łuszczycyca plackowata</u> Produkt Cimzia jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.</p>	<p>zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Inflixymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w leczeniu czynnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Flixabi należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metotreksatem • lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia <p>W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie inflixymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.</p> <p><u>Łuszczycyca</u> Produkt leczniczy Flixabi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
		leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub solarenem w połączeniu z promieniowaniem UVA (PUVA).
Dawkowanie	<p>Dawkowanie - Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p><u>Dawka nasycająca</u> 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.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u> Reumatoidalne zapalenie stawów Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u> 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.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów <u>Dzieci i młodzież (< 18 lat)</u> Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. <u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u> Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku.</p>	<p>Dawkowanie - Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Dawkowanie Dorośli (w wieku ≥ 18 lat) 3 mg/kg masy ciała (mc.) podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Produkt leczniczy Flixabi musi być podawany równocześnie z metotreksatem.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.</p> <p><u>Ponowne podanie w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)</u> Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, inflixymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu inflixymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania inflixymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna, jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie przeprowadzono specjalnych badań inflixymabu 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. W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania inflixymabu u pacjentów w podeszłym</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p>	<p>wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby</u></p> <p>Nie badano inflixymabu w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.</p>
Sposób podawania	<p>Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.</p> <p>Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.</p> <p>Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym.</p> <p>Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość wstrzykiwacza półautomatycznego (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.</p> <p>Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie dozownika.</p> <p>Całą zawartość wkładu dozownika (1 ml) należy podawać wyłącznie przy użyciu elektromechanicznego urządzenia do wykonywania wstrzyknięć podskórnych - ava. Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.</p>	<p>Inflixymab powinien być podawany w infuzji dożylną trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano inflixymab, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości. Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy inflixymabu (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 > 6 mg/kg mc..</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne. lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek inną substancję pomocniczą. Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</p>
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> <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. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia. Należy starannie obserwować pacjentów, u których podczas leczenia produktem Cimzia</p>	<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 inflixymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego.</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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Infliksymbab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p>wystąpi nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie, podawanie produktu Cimzia należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Cimzia u pacjentów z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami. Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.</p> <p style="text-align: center;"><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. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie. W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultacje u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich poniżej opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia. W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy zastosować leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości</p>	<p>sztucznego oddychania. Aby zapobiec umiarkowanym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymbabowi 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 infliksymbabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymbabu 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 infliksymbabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymbabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji infliksymbabu. 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 infliksymbabu. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zakażenia</u></p> <p>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 infliksymbabem. Eliminacja infliksymbabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie infliksymbabem 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 infliksymbabu. Pacjentom należy doradzić, aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynniki martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor alfa, TNFα) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Infliksymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p>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.</p> <p>Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utraty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia.</p> <p><u>Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)</u> Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym certolizumab pegol. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne</u> 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</p>	<p>immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNFα 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 TNFα 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 aspergilozę, 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 przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.</p> <p><u>Gruźlica</u> 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. 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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p>lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo. W okresie po wprowadzeniu do obrotu opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego.</p> <p><u>Raki skóry</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merkela. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży</u></p> <p>U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia w wieku ≤ 18 lat), po wprowadzeniu produktów do obrotu zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach śmiertelnych. Około połowę zgłoszonych przypadków nowotworów stanowiły chłoniaki. Pozostałe zgłoszenia dotyczyły różnych innych nowotworów, w tym rzadkich nowotworów złośliwych zazwyczaj związanych z immunosupresją. Nie można wykluczyć wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych za pomocą antagonistów TNF. Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL). Ten rzadki chłoniak z komórek T ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj prowadzi do zgonu. Większość przypadków zgłaszanych w związku ze stosowaniem antagonistów TNF miało miejsce u nastolatków i młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prawie wszyscy z tych pacjentów jednocześnie z antagonistą TNF przyjmowali także leki immunosupresyjne, azatioprynę i (lub) 6-merkaptopurynę, w czasie rozpoznania lub wcześniej. U pacjentów leczonych</p>	<p>infixymabem. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia infixymabem 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 infixymabem. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia infixymabem 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 infixymab 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 infixymabem.</p> <p><u>Inwazyjne zakażenia grzybicze</u></p> <p>U pacjentów leczonych infixymabem należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci choroby rozsianej, niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania infixymabu przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.</p> <p><u>Choroba Crohna z przetokami</u></p> <p>U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia infixymabem do czasu wykluczenia obecności źródła możliwej infekcji w szczególności ropnia.</p> <p><u>Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Infliksymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p>produktem Cimzia nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego.</p> <p><u>Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)</u> 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.</p> <p><u>Zastoinowa niewydolność serca</u> Produkt Cimzia jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca. W badaniu klinicznym dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Opisano również przypadki zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt Cimzia. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie produktem Cimzia należy przerwać u pacjentów, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.</p> <p><u>Reakcje hematologiczne</u> Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bledność). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.</p> <p><u>Zaburzenia neurologiczne</u></p>	<p>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.</p> <p><u>Zdarzenia dotyczące wątroby i dróg żółciowych</u> Po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AIAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania infliksymabu i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.</p> <p><u>Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry</u> W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNFα - 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 TNFα. Z tego względu nie zaleca się kojarzenia infliksymabu z anakinrą.</p> <p><u>Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu</u> W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p>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.</p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>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.</p> <p><u>Wrażliwość na lateks</u></p> <p>Osłona igły wewnątrz zdejmowanej nasadki ampułkostrzykawki z produktem Cimzia zawiera pochodną naturalnego lateksu. Kontakt z naturalnym lateksem może wywołać ciężkie reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks. Jak dotąd, w zdejmowanej nasadce ampułkostrzykawki z produktem Cimzia nie stwierdzono antygenowego białka lateksu. Mimo to nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego ryzyka reakcji nadwrażliwości u osób wrażliwych na lateks.</p> <p><u>Immunosupresja</u></p> <p>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.</p> <p><u>Autoimmunizacja</u></p> <p>Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. antinuclear antibodies - ANA) i w rzadkich przypadkach</p>	<p>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.</p> <p><u>Równoczesne podawanie innych leków biologicznych</u></p> <p>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.</p> <p><u>Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS</u></p> <p>Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>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. 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.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Infliksymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p>rozwój zespołu toczniopodobnego. Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczepienia</u></p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych</u></p> <p>W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonista 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 antagonista 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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Operacje chirurgiczne</u></p> <p>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.</p>	<p><u>Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym</u></p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ekspozycja niemowlęcia w okresie życia płodowego</u></p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym</u></p> <p>Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana doęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zjawiska autoimmunizacyjne</u></p> <p>Względny niedobór TNFα 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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zdarzenia neurologiczne</u></p> <p>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.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	<p><u>Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time - APTT)</u> Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia in vivo. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.</p>	<p><u>Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne</u> 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. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF, w tym infliksymabem, (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenit 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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Infliksymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
		<p>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. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych 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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Niewydolność serca</u></p> <p>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 nasilenia się istniejących nie wolno kontynuować leczenia infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje hematologiczne</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
		<p>oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladeść). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Inne</u></p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p style="text-align: center;">Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Dzieci i młodzież</p> <p>Zakażenia W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych.</p> <p style="text-align: center;">Szczepienia</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne</p> <p>W okresie rejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
		<p>część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego 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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zawartość sodu</u></p> <p>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 rozcieńczany w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia	Samsung Bioepis NL B.V., Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft, Holandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce: EU/1/09/544/001 EU/1/09/544/002 EU/1/09/544/003 EU/1/09/544/004</p> <p>Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym: EU/1/09/544/005 EU/1/09/544/006 EU/1/09/544/007</p>	<p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Inflixymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie dozownika: EU/1/09/544/008 EU/1/09/544/009 EU/1/09/544/010	
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2016
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs) Wymagania do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. W ChPL przedstawiono również dodatkowe informacje w celu minimalizacji ryzyka.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Certolizumab (Cimzia®), roztwór do wstrzykiwań [207]	Infliksymab (Flixabi®) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [208]
	W ChPL przedstawiono również dodatkowe informacje w celu minimalizacji ryzyka.	

Tabela 31. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® (rytuksymab).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Rytuksymab (MabThera®), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [209]	
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02	
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny płyn o pH 6,2 – 6,8 i osmolalności 324-396 mOsmol/kg.</p> <p>MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu. Każda fiolka 10 ml zawiera 100 mg rytuksymabu.</p> <p>MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu. Każda fiolka 50 ml zawiera 500 mg rytuksymabu.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu Każda fiolka 10 ml zawiera 2,3 mmol (52,6 mg) sodu. Każda fiolka 50 ml zawiera 11,5 mmol (263,2 mg) sodu.</p>	
Mechanizm działania	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie</p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	<p>Rytuksymab (MabThera®), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [209]</p> <p>ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do 10 komórek/μl w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.</p>
<p>Wskazania do stosowania</p>	<p><u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii. Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku \geq 6 miesięcy do $<$ 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. diffuse large Bcell lymphoma, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. Burkitt lymphoma, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. mature B-cell acute leukaemia, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. Burkitt-like lymphoma, BLL).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA). Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od \geq 2 do $<$ 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.</p> <p><u>Pęcherzyca zwykła</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) Rytuksymab (MabThera®), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [209]
Dawkowanie	<p align="center">Dawkowanie - Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p align="center">Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg.</p> <p>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>W przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, na 30 minut przed każdym wlewem produktu MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.</p> <p>Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg.</p> <p>Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16-24 tygodni pierwszego cyklu leczenia. Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.</p>
Sposób podawania	<p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p> <p align="center"><u>Pierwsze podanie</u></p> <p>Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p> <p align="center"><u>Kolejne podania</u></p> <p>Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p> <p align="center"><u>Alternatywny schemat podawania, kolejnych wlewów</u></p> <p>Jeżeli u pacjenta w czasie trwania pierwszego lub kolejnych wlewów produktu MabThera w dawce 1000 mg, wcześniej stosowanych zgodnie ze standardowym schematem, nie obserwowano ciężkich zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych, to drugi i kolejne wlewy mogą być podawane z większą szybkością z użyciem roztworu leku o takim samym stężeniu jak we wcześniejszych wlewach (4 mg/ml w objętości 250 ml). Początkowa prędkość wlewu powinna wynosić 250 mg/ godzinę przez pierwsze 30 min, a następnie 600 mg/godzinę przez kolejne 90 minut. W przypadku dobrej tolerancji ten sposób podawania leku może być stosowany w kolejnych wlewach i cyklach leczenia.</p> <p>Pacjenci, którzy mają klinicznie istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego, włączając w to zaburzenia rytmu serca lub mieli ciężkie reakcje związane z wlewem rytuksymabu lub wcześniej stosowanego innego leku biologicznego nie powinni mieć podawanego leku we wlewie z większą szybkością.</p> <p>Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. U wszystkich pacjentów wlew nie</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	Rytuksymab (MabThera®), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [209]
	<p>powinien być wznawiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.</p> <p>Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne, ciężkie zakażenia. Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca.</p>
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>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</u></p> <p>W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub pęcherzycą zwykłą leczeni produktem MabThera powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną. Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem MabThera. W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.</p> <p>Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczona uprzednio metotreksatem Stosowanie produktu MabThera nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania.</p> <p>Reakcje związane z infuzją Leczenie produktem MabThera wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych.</p> <p>W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	<p data-bbox="929 288 1792 316">Rytuksymab (MabThera®), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [209]</p> <p data-bbox="689 328 2033 842">miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, zaczerwienie, pokrzywka, nadciśnienie, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie produktu MabThera. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50% (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.). Produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U chorych leczonych produktem MabThera z wcześniej bezobjawową chorobą niedokrwienią serca dochodziło do występowania jej objawów jak również migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania leku tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji produktu MabThera może występować niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania leków obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją produktu MabThera. Reakcje związane z wlewem u pacjentów z GPA, MPA i pęcherzycą zwykłą były spójne z reakcjami obserwowanymi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu.</p> <p data-bbox="1232 871 1489 895"><u>Zaburzenia ze strony serca</u></p> <p data-bbox="689 898 2033 970">U pacjentów leczonych produktem MabThera występowały objawy dławicy piersiowej, zaburzenia rytmu serca, takie jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie.</p> <p data-bbox="1310 999 1411 1023"><u>Zakażenia</u></p> <p data-bbox="689 1026 2033 1310">Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania produktu MabThera oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych produktem MabThera występuje zwiększone ryzyko zakażeń. Podczas leczenia produktem MabThera może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym śmiertelnych. Leku nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń np. hypogammaglobulinemia. Zaleca się określenie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera. Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu produktem MabThera powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia pacjent powinien być poddany ocenie potencjalnego ryzyka zakażenia. U pacjentów leczonych produktem MabThera z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób autoimmunizacyjnych, włącznie z układowym toczniem rumieniowatym i zapaleniem naczyń, zaobserwowano bardzo rzadko śmiertelne przypadki wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML).</p> <p data-bbox="1153 1339 1568 1362"><u>Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	<p data-bbox="927 280 1792 308">Rytuksymab (MabThera®), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [209]</p> <p data-bbox="689 320 2029 368">Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA i MPA otrzymujących produkt MabThera, w tym zakończonych zgonem.</p> <p data-bbox="689 371 2029 528">U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HbCAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HbCAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.</p> <p data-bbox="1272 555 1447 579"><u>Późna neutropenia</u></p> <p data-bbox="703 582 2016 630">Przed każdym cyklem podawania produktu MabThera i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, jak również w przypadku pojawienia się oznak lub objawów zakażenia, należy oznaczać poziom neutrofilii we krwi.</p> <p data-bbox="1285 657 1433 681"><u>Reakcje skórne</u></p> <p data-bbox="696 684 2022 758">Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera leczenie tym lekiem powinno być na stałe przerwane.</p> <p data-bbox="1296 785 1422 809"><u>Immunizacja</u></p> <p data-bbox="689 812 2029 940">Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu MabThera, a pacjenci powinni mieć wykonane wszystkie szczepienia zalecane w kalendarzu szczepień, postępując zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem produktu MabThera. Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera. Dlatego też szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem MabThera lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B.</p> <p data-bbox="689 943 2029 1121">Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W randomizowanym badaniu, pacjenci z RZS leczeni produktem MabThera i metotreksatem uzyskali porównywalną odpowiedź na szczepienia przypominające z antygenem tężca (39% w porównaniu do 42%), obniżoną odpowiedź na polisacharydową szczepionkę pneumokokową (43% w porównaniu do 82% w odniesieniu do przynajmniej 2 serotypów przeciwciał pneumokokowych) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (47% w porównaniu do 93%), otrzymywany 6 miesięcy po zakończeniu terapii produktem MabThera w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko metotreksat. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania zabitych szczepionek podczas terapii produktem MabThera, powinny być one podane w czasie do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki produktu MabThera.</p> <p data-bbox="689 1125 2029 1198">Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią MabThera stosowana przez ponad rok u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.</p> <p data-bbox="869 1225 1850 1249"><u>Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów</u></p> <p data-bbox="696 1252 2022 1377">Jednoczesne stosowanie MabThera i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, nie jest zalecane. Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu produktem MabThera. Dostępne dane wskazują że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych produktem MabThera. Jednak pacjenci u których po leczeniu produktem MabThera stosowane są leki biologiczne i (lub) DMARDs powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) Rytuksymab (MabThera®), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [209]
	<p style="text-align: center;"><u>Nowotwory złośliwe</u></p> <p>Leki immunomodulujące mogą nasilać ryzyko występowania nowotworów złośliwych. Jednakże z dostępnych danych nie wynika zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych po zastosowaniu rytuksymabu we wskazaniach autoimmunologicznych poza tym, które wynika z podstawowej choroby autoimmunologicznej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu w fiolce 10 ml oraz 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu w fiolce 50 ml, co stanowi 2,6% (dla fiolki 10 ml) i 13,2% (dla fiolki 50 ml) zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/001 MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/002
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p style="text-align: center;">Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p style="text-align: center;">Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty można złożyć w tym samym czasie. <p style="text-align: center;">W ChPL przedstawiono również dodatkowe informacje w celu minimalizacji ryzyka.</p>

10.3. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE WYKORZYSTANIA LEKÓW Z PROGRAMU LEKOWEGO B.33

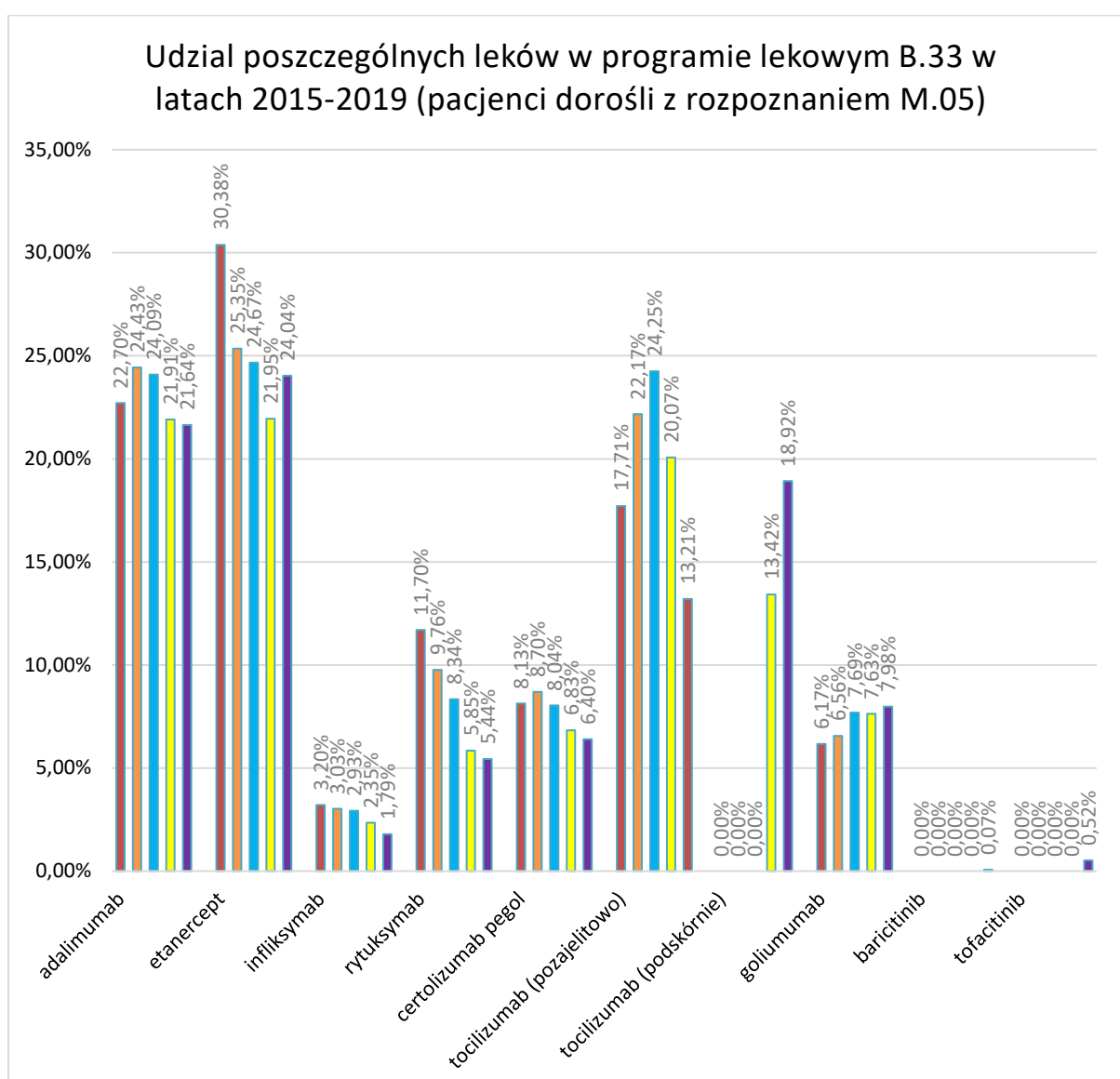
Poniżej przedstawiono dane dotyczące wykorzystanie DMARDs w ramach programu lekowego B.33 Polsce, podane w AWA dla upadacitinibu [36].

Tabela 32. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 w latach 2015 – 2019 u których zrefundowano leki w programie B.33 w podziale na substancje czynne [36].

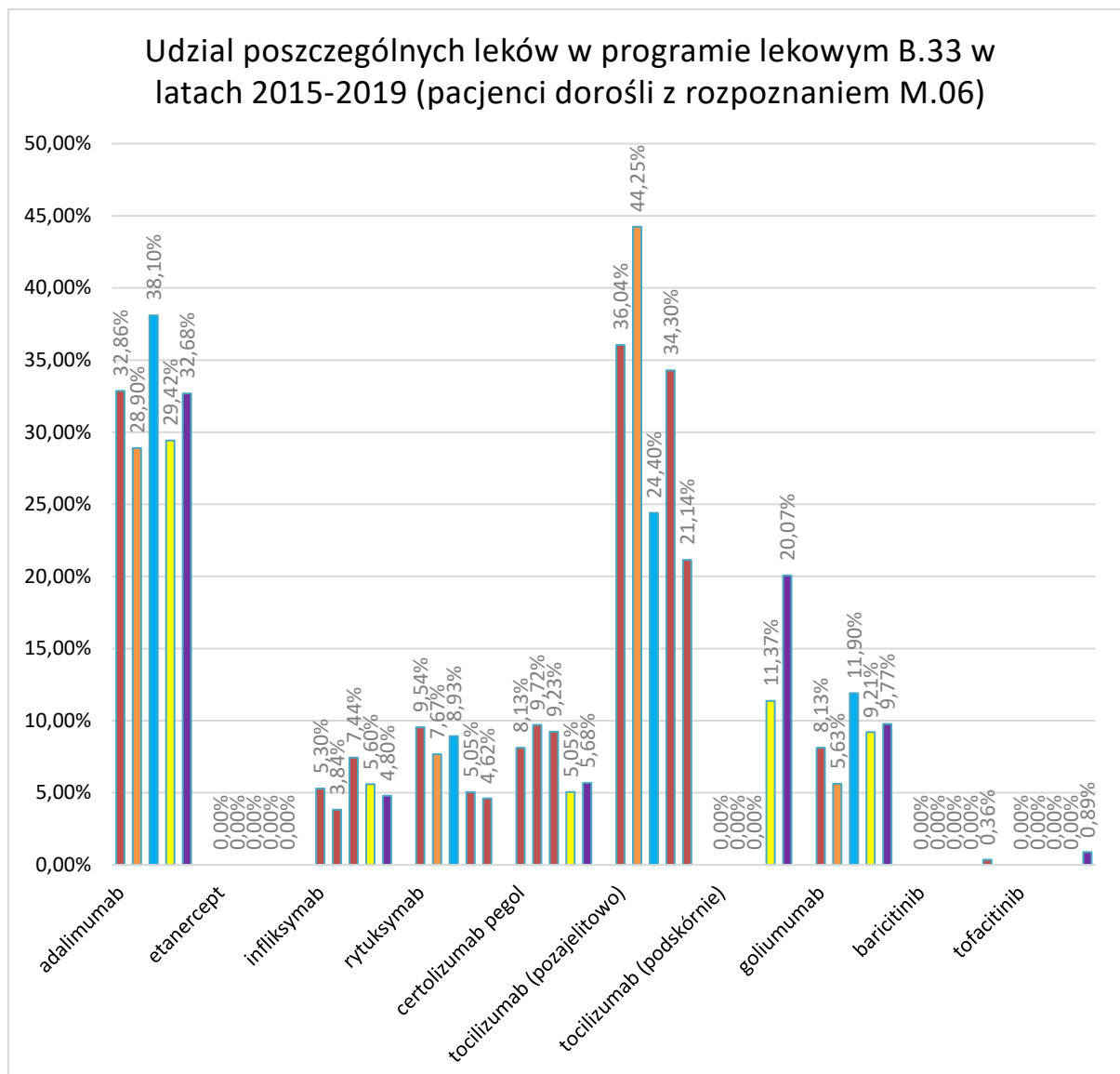
Liczba pacjentów		2015	2016	2017	2018	2019	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M05* i u których zrefundowano leki w programie B.33 w podziale na substancje czynne	Adalimumabum	Ogółem	752	863	1037	1177	1331
		≥18 r.ż.	751	961	1037	1177	1329
		<18 r.ż.	1	1	0	0	2
	Etanerceptum	Ogółem	1005	998	1062	1179	1476
		≥18 r.ż.	1005	997	1062	1179	1476
		<18 r.ż.	0	1	0	0	0
	Infliximabum	≥18 r.ż.^	106	119	126	126	110
	Rituximabum	≥18 r.ż.^	387	384	359	314	334
	Certolizumabum pegol	≥18 r.ż.^	269	342	346	367	393
	Tocilizumabum, p – pozajelitowo	≥18 r.ż.^	586	872	1044	1078	811
	Golimumabum	≥18 r.ż.^	204	258	331	410	490
	Tocilizumabum, sc – podskórnie	≥18 r.ż.^	-	-	4	721	1162
	Baricitynibum	≥18 r.ż.^	-	-	-	-	4
Tofacytynibum	≥18 r.ż.^	-	-	-	-	32	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M06* i u których zrefundowano leki w programie B.33 w podziale na substancje czynne	Adalimumabum	Ogółem	93	113	128	163	184
		≥18 r.ż.	93	113	128	163	181
		<18 r.ż.	0	0	0	0	3
		≥18 r.ż.^	85	81	100	144	163
	Infliximabum	≥18 r.ż.^	15	15	25	31	27
	Rituximabum	≥18 r.ż.^	27	30	30	28	26
	Certolizumabum pegol	≥18 r.ż.^	23	38	31	28	32
	Tocilizumabum p – pozajelitowo	Ogółem	102	173	182	191	119
≥18 r.ż.		102	173	82	190	119	

Liczba pacjentów		2015	2016	2017	2018	2019
	<18 r.ż.	0	0	0	1	0
Golimumabum	≥18 r.ż.^	23	22	40	51	55
Tocilizumabum, sc – podskórnie	≥18 r.ż.^	-	-	0	63	113
Baricitynibum	≥18 r.ż.^	-	-	-	-	2
Tofacytynibum	≥18 r.ż.^	-	-	-	-	5

*Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9; ** Rozpoznanie wg ICD-10: M06 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9; ^ Substancja czynna zrefundowana wyłącznie u pacjentów powyżej 18 r.ż.



Rysunek 4. Udział procentowy poszczególnych DMARDs w programie lekowym B.33 dla pacjentów dorosłych (tj. w wieku co najmniej 18 lat) z rozpoznaniem M.05, w latach 2015 (kolor czerwony) do 2019 (kolor fioletowy) obliczony na podstawie danych z [36].



Rysunek 5. Udział procentowy poszczególnych DMARDs w programie lekowym B.33 dla pacjentów dorosłych (tj. w wieku co najmniej 18 lat) z rozpoznaniem M.056, w latach 2015 (kolor czerwony) do 2019 (kolor fioletowy) obliczony na podstawie danych z [36].

10.4. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Filgotynib (Jyseleca®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	17.05.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 2.7
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9. i 10.1
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii</i>	Tak, rozdz. 2 i 10.1

<i>oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1 i 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2 i 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2 (opis pr. lekowego), 4 i 10.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2 (opis pr. lekowego), 4 i 10.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7.1 i 7.2
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejestry?</i> 	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 5
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 6