

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów  
oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów  
u pacjentów w wieku 2 lat i starszych,  
u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska. Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 października 2023 r. r.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	11
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ICD-10: M08).....	20
2.1.1 Klasyfikacje.....	20
2.1.1.1 International League of Associations for Rheumatology i Pediatric Rheumatology European Society .....	20
2.1.1.2 American College of Rheumatology .....	23
2.1.1.3 International Classification of Diseases .....	24
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	25
2.3 Rozpoznanie .....	26
2.4 Przebieg naturalny.....	28
2.5 Rokowanie .....	28
2.6 Obraz kliniczny.....	30
2.7 Epidemiologia .....	31
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	34
2.9 Wpływ choroby na jakość życia .....	36
2.10 Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.....	36
2.10.1 Wytyczne kliniczne.....	43
2.10.1.1 <i>Canadian Rheumatology Association 2023</i> .....	45
2.10.1.2 <i>Société Nationale Fran�aise de Médecine Interne 2023</i> .....	46
2.10.1.3 Międzynarodowy konsensus ekspertów 2023 roku.....	46
2.10.1.4 <i>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie 2022</i> .....	46
2.10.1.5 <i>American College of Rheumatology 2011-2021</i> .....	50
2.10.1.6 Portuguese Society of Ophthalmology.....	65
2.10.1.7 <i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)</i> .....	66
2.10.1.8 <i>International Task Force 2018</i> .....	66
2.10.1.9 Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe 2018 .....	68

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

2.10.1.10	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych .....	69
2.10.2	Finansowanie leczenia MIZS w Polsce.....	76
2.11	Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (z ang. <i>unmet needs</i> ).....	82
3	Wybór populacji docelowej.....	84
4	Liczebność populacji docelowej .....	85
4.1	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów .....	88
4.2	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów.....	94
4.3	Liczebność populacji docelowej.....	95
5	Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib, TOF) .....	97
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	97
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	109
6	Rekomendacje agencji HTA.....	112
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	112
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	113
7	Dobór komparatorów.....	118
8	Dobór punktów końcowych .....	124
9	Zakres analiz.....	128
9.1	Analiza kliniczna.....	128
9.2	Analiza ekonomiczna .....	131
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	132
10	Załączniki.....	134
10.1	Wskazania rejestracyjne substancji czynnych stanowiących komparatory .....	134
10.2	Opis komparatorów.....	136
10.2.1	Opis komparatora – Amgevita (adalimumab, ADA) .....	136
10.2.2	Opis komparatora – Enbrel (etanercept, ETA) .....	149
10.2.3	Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab, TOC) .....	161
10.2.4	Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab, SEK).....	170
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu MIZS .....	177
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	205
10.5	Wnioskowany program lekowy .....	220
10.6	Skale .....	236
10.6.1	CHAQ-DI.....	236

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

---

10.6.2	JADAS .....	236
10.6.3	JIA/ACR Pediatric 30/50/70/90/100.....	237
10.6.4	Parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing (PaGA) .....	237
10.6.5	Physician's global evaluation of overall disease activity (PhGA) .....	238
10.7	Odnalezione wytyczne kliniczne .....	239
10.8	Klasyfikacja siły zaleceń i jakości dowodów w wytycznych klinicznych.....	241
10.9	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	244
Spis Tabel .....		244
Spis Wykresów .....		247
Piśmiennictwo .....		248

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Wykaz skrótów

ABA	Abatacept
aCCP	Przeciwciała przeciwko cyklicznemu peptydowi cytrulinowemu
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ANA	Przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> )
AORC	Inne choroby reumatyczne (z ang. <i>arthritis and other rheumatic conditions</i> )
AOSD	Choroba Stilla u dorosłych (z ang. <i>adult-onset Still's disease</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
bDMARD	Biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (bLMPCh, z ang. <i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i> )
bLMPCh	Biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>biological disease-modifying antirheumatic drug, bDMARD</i> )
BSPAR	British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CER	Certolizumab pegol
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CHAQ-DI	Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CID	Choroba nieaktywna klinicznie (z ang. <i>clinically inactive disease</i> )
cJADAS	Kliniczna skala JADAS

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

COX	Cyklooksygenaza
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i> )
csDMARD	Konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (ksLMPCh, z ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i> )
csLMPCh	Celowany syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug, tsDMARD</i> )
DMARD	Lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>disease-modifying antirheumatic drug</i> )
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
EBV	Wirus Epsteina-Barr (z ang. <i>Epstein-Barr virus</i> )
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERA	Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. <i>enthesitis-related arthritis</i> )
ESR	Odczyn Biernackiego (z ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> )
ETA	Etanercept
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FSR	French Society for Rheumatology
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	Górna granica normy
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
GKS	Glikokortykosteroidy
GOL	Golimumab
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i> )
HCQ	Hydroksychlorochina
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (z ang. <i>human leukocyte antigens</i> )
HRQOL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

i.a.	Dostawowo (z łac. <i>intraarticularis</i> )
i.v.	Dożylnie (z łac. <i>intravenosa</i> )
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
IL	Interleukina
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
INF	Infliksymab
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITF	International Task Force
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAK	Kinaza janusowa (z ang. <i>Janus kinase</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JIA	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (z ang. <i>juvenile idiopathic arthritis</i> )
KAN	Kanakinumab
ksLMPCh	Konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD</i> )
LDA	Niska aktywność choroby (z ang. <i>low disease activity</i> )
LEF	Leflunomid
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
MCID	Minimalna różnica istotna klinicznie (z ang. <i>minimum clinically important difference</i> )
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MIZS ERA	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. <i>enthesitis-related arthritis</i> )
mŁZS	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
MR	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance</i> )
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NF-κB	Jądrowy czynnik transkrypcyjny NK kappa B
NHS	National Health Service
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	Komórki NK (z ang. <i>Natural Killer cells</i> )

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
nMIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku/przebiegu nielicznostawowym
OB	Odczyn Biernackiego
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	Doustnie (z łac. <i>per os</i> )
p.r.	Doodbytniczo (z łac. <i>per rectum</i> )
PaGA	Parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing
PASI	(z ang. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
PhGA	Physician's global evaluation of overall disease activity
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PL	Program lekowy
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>platelets</i> )
PRES	Pediatric Rheumatology European Society
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	Długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RCPCH	Royal College of Paediatrics and Child Health
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RF	Czynnik reumatoidalny (z ang. <i>rheumatoid factor</i> )
RIT	Rytuksymab
RM	Rezonans magnetyczny
RTG	Rentgenogram
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	Podskórnice (z łac. <i>subcutanea</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
SEK	Sekukinumab
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

SMPT	System monitorowania programów lekowych
SMR	Service médical rendu
SSA	Sulfasalazyna
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (z ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
TOC	Tocilizumab
TOF	Tofacytynib
tsDMARD	Celowany syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (csLMPCh, z ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i> )
uMIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku/przebiegu uogólnionym
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	skala wzrokowo-analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
VZV	Wirus ospy wietrznej I półpaśca (z ang. <i>Varicella Zoster Virus</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
wMIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku/przebiegu wielostawowym
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZBNO	Zapalenie błony naczyniowej oka (z łac. <i>uveitis</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Streszczenie

### Cel

Celem raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania leku Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (mŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh, w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o niewyjaśnionej etiologii występujących u dzieci. Jest ona zróżnicowana pod kątem patogenez, obrazu klinicznego, odpowiedzi na leczenie i rokowania.

W związku z różnorodnością obrazu klinicznego, cech rokowniczych oraz odpowiedzi na leczenie wprowadzono system klasyfikacji choroby dzielący ją na najczęściej spotykane postaci. Należą do nich MIZS o początku wielostawowym charakteryzujące się szybkim zajęciem wielu stawów, MIZS o początku nielicznostawowym początkowo dotykające zaledwie kilka stawów, MIZS o początku uogólnionym, które oprócz objawów stawowych cechuje się różnymi objawami ogólnoustrojowymi, młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów

przebiegające z cechami typowymi dla łuszczycy, MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyzęcia, MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyzęcia, oraz MIZS nieodróżniane, w przypadku braku możliwości dopasowania do tylko jednej z powyższych postaci.

MIZS to najczęściej występująca choroba reumatyczna wieku rozwojowego. Według najnowszych danych NFZ w Polsce rozpoznaje się 5–6 nowych zachorowań na MIZS na 100 000 dzieci rocznie. W ramach programu lekowego B.33. w samym listopadzie 2022 roku aktywnie leczonych było 2 066 chorych, a liczba ta stale rośnie.

Choroba poprzez swój przebieg i możliwe powikłania (ograniczenia ruchu, depresja, uszkodzenia wzroku) stanowi znaczące obciążenie dla życia i zdrowia chorych w ich dzieciństwie i późniejszym dorosłym życiu, a także ich rodzin i całego systemu zdrowotnego.

Podstawą leczenia są konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh), ale u wielu chorych nie zapewniają one satysfakcjonującej kontroli choroby. Nowoczesne leki jak biologiczne czy celowane syntetyczne LMPCh pozwalają na zapewnienie dobrej kontroli choroby w grupie chorych nieodpowiadających na ksLMPCh.

Wśród chorych występuje niezaspokojona potrzeba zdrowotna w postaci dostępności leków o innym mechanizmie działania i drogach podania. Tofacytynib odpowiada na obydwie te potrzeby – mając inny punkt uchwytu daje szansę chorym, u których dostępne terapie okazały się nieskuteczne, natomiast doustna forma podania jest przystępna dla dzieci i pozwala na zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z podawaniem leków, obecnie dostępnych jedynie w formie zastrzyków.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Dobór populacji docelowej

Populację dla produktu leczniczego Xeljanz w monoterapii lub skojarzeniu z MTX, zgodnie z zapisami wskazania rejestracyjnego, stanowią chorzy w wieku  $\geq 2$  lat z aktywną postacią MIZS (zapalenia wielostawowego RF+ lub RF- i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego) oraz mŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla leku Xeljanz stanowią będą chorzy w wieku  $\geq 2$  i  $< 18$  r.ż., spełniający kryteria rozpoznania:

- wielostawowej lub nielicznostawowej rozszerzającej się postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym

albo

- młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden

niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

## Oceniana interwencja

Jako ocenianą interwencję przyjęto tofacytynib (TOF).

Lek Xeljanz (tofacytynib) jest cząsteczką należącą do grupy kinaz JAK stosowaną w leczeniu wielu chorób reumatologicznych i autozapalnych. Na terenie Unii Europejskiej do leczenia MIZS i mŁZS tofacytynib został zarejestrowany 18 sierpnia 2021 r. Jednocześnie, z uwagi na wcześniejsze rejestracje w innych wskazaniach z dziedziny reumatologii istnieje wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z tym lekiem, a profil bezpieczeństwa tofacytynibu jest dobrze poznany.

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

W przeciwieństwie do leków stosowanych obecnie w leczeniu MIZS produkt leczniczy Xeljanz podawany jest doustnie, w postaci tabletek lub syropu, najwygodniejszej formie podania w przypadku najmłodszych chorych.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

W związku ze zróżnicowaniem populacji docelowej, obejmującej zarówno pacjentów z wskazanymi powyżej „klasycznymi” postaciami MZIS, jak i pacjentów z mŁZS dobór komparatorów zostanie przeprowadzony odrębnie dla tych dwóch podgrup pacjentów.

### Pacjenci z MZIS

Odnalezione aktualne wytyczne kliniczne rekomendują następujące leczenie w analizowanych populacjach:

- u chorych z wMIZS: adalimumab (GKJR 2022, ACR 2019), etanercept (GKJR 2022, ACR 2019), golimumab (GKJR 2022, ACR 2019), infliksymab (GKJR 2022, ACR 2019), tocilizumab (GKJR 2022, ACR 2019), abatacept (GKJR 2022, ACR 2019);
- u chorych z nMIZS: adalimumab (GKJR 2022, ACR 2021), etanercept (GKJR 2022, ACR 2021), certolizumab pegol (ACR 2021), golimumab (GKJR 2022, ACR 2021), infliksymab (ACR 2021), kanakinumab (ACR 2021), anakinra (ACR 2021), tocilizumab (ACR 2011), abatacept (ACR 2019);
- u chorych z MIZS z ZBNO: adalimumab lub infliksymab (ACR 2019a, CRA 2023, SNFMI 2023, SHARE 2018) lub tocilizumab (CS 2023, SHARE 2018) lub rytuksymab (SHARE 2018).

Spośród rekomendowanych terapii w analizowanych populacjach w Polsce finansowane są adalimumab, etanercept oraz tocilizumab, udostępniane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego

*idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”* (załącznik B.33. do Obwieszczenia MZ 30/08/2023)”.

Dla chorych na wMIZS dostępne jest leczenie adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem. Rozpatrując podgrupę pacjentów z nMIZS widocznym jest, że refundacji również podlegają adalimumab, etanercept i tocilizumab, zarówno w leczeniu nMIZS rozszerzającej i nMIZS przetrwałej. Należy przy tym podkreślić, że leki te udostępnione są dla populacji pacjentów z nMIZS przetrwałą pomimo braku ich rejestracji do leczenia tej postaci choroby.

Klasyfikacja ILAR nie wydziela podgrupy chorych z ZBNO, jednak grupa pacjentów z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka jest ujmowana w wytycznych klinicznych – jako terapie możliwe do zastosowania wskazywane są leki finansowane w warunkach polskich dla pacjentów z MZIS z ZBNO w programie lekowym tj. adalimumab, etanercept i tocilizumab, jedynie adalimumab posiada rejestrację w leczeniu MZIS z ZBNO.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy wskazać, że **adalimumab, etanercept i tocilizumab stanowią właściwy komparator dla tofacytynibu w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS, stosowane zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego tj.**

- adalimumab – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 2$  lat;
- etanercept – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 4$  lat;
- tocilizumab w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 2$  lat.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Pacjenci z mŁZS

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi u chorych z mŁZS rekomenduje się adalimumab (GKJR 2022), etanercept (GKJR 2022), golimumab (GKJR 2022). Oprócz terapii rekomendowanych przez towarzystwa naukowe w przeglądach literatury u chorych z mŁZS do leczenia tej grupy pacjentów zarejestrowany jest także nowy lek – sekukinumab. Lek ten jest, jako jedyny spośród wymienionych powyżej, objęty od lipca 2023 r. finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” (załącznik B.33. do Obwieszczenia MZ 30/08/2023)” w populacji chorych na mŁZS. Kryteria włączenia do wspomnianego programu lekowego zakładają objęcie refundacją pacjentów w wieku od 6 roku życia spełniających kryteria rozpoznania mŁZS ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z przytoczonymi w kryteriach włączenia do programu wymaga się postawienia rozpoznania mŁZS

zgodnie z kryteriami ILAR: mŁZS rozpoznaje się u pacjentów z zapaleniem stawów i łuszczycą lub zapaleniem stawów i  $\geq 2$  spośród następujących: zapalenie palców (*dactylitis*), napatstkowe zmiany paznokci/onycholiza lub łuszczyca u krewnego I stopnia. Odpowiada to więc kryteriom przyjętym we wnioskowanym programie lekowym dla tofacytynibu. Z tego względu należy uznać, że **właściwy komparator dla tofacytynibu w leczeniu pacjentów z mŁZS stanowi sekukinumab stosowany zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego tj. w podgrupie chorych z mŁZS w wieku  $\geq 6$  lat.**

## Podsumowanie

Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz finansowanie leczenia MIZS w Polsce należy wskazać, że właściwymi komparatorami dla tofacytynibu będą wszystkie leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, zalecane wytycznymi klinicznymi u pacjentów z diagnozą MIZS o przebiegu wielostawowym, nielicznostawowym lub mŁZS, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie  $\geq 2$  LMPCh. Jako komparatory przyjęto:

- adalimumab – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 2$  lat;
- etanercept – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 4$  lat;
- tocilizumab w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 2$  lat;
- sekukinumab – w leczeniu pacjentów z mŁZS w wieku  $\geq 6$  lat;
- placebo/leczenie standardowe (SoC) – komparator dodatkowy.

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4. (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe, S – rodzaj włączonych badań):

Kryteria PICOS	
P	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>wiek</b> <math>\geq 2</math> i <math>&lt; 18</math> lat (dla TOF, ADA, TOC) lub <math>\geq 4</math> i <math>&lt; 18</math> lat (dla ETA) lub <math>\geq 6</math> i <math>&lt; 18</math> lat (dla SEK),</li> <li>▪ <b>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</b> (TOF, ADA, TOC, ETA)</li> <li>▪ <b>wielostawowa postać (wMIZS) i nielicznostawowa rozszerzająca się (nMZIS)</b> postać z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz</li> </ul>

### Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kryteria PICOS	
	<p>bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów</b> (mŁZS) (TOF, SEK) rozpoznane zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania</li> </ul>
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>tofacetynyb (TOF)</b> w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie</li> </ul>
C	<p>▪ <b>MIZS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>adalimumab (ADA)</b> – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;</li> <li>▪ <b>etanercept (ETA)</b> – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;</li> <li>▪ <b>tocilizumab (TOC)</b> – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;</li> <li>▪ <b>placebo/leczenie standardowe (SoC)</b></li> </ul> <p>▪ <b>mŁZS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>sekukinumab (SEK)</b> w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX);</li> <li>▪ <b>placebo/leczenie standardowe (SoC)</b></li> </ul> <p>▪ W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie tofacetynybu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych, wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem</p>



Kryteria PICOS	
	<p>badan RCT przez wspólny komparator – placebo/leczenie standardowe (SoC).</p>
O	<p>▪ <b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaostrzenia choroby (<i>JIA flare</i>), czas do zaostrzenia choroby;</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR 30, 50, 70, 90, 100;</li> <li>▪ Brak aktywności choroby (z ang. <i>JIA/ACR-ID inactive disease</i>);</li> <li>▪ Remisja kliniczna – <i>JIA/ACR-ID</i> przez przynajmniej 6 miesięcy (z ang. <i>JIA/ACR clinical remission</i>);</li> <li>▪ Aktywność choroby w skali JADAS (<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>), choroba minimalnie aktywna (JADAS-MAD), brak aktywności choroby (JADAS-ID);</li> <li>▪ Liczba stawów z aktywnym zapaleniem (z ang. <i>number of joints with active arthritis</i>);</li> <li>▪ Liczba stawów z ograniczoną ruchomością (z ang. <i>number of joints with limitation of motion</i>);</li> <li>▪ Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI (<i>Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index</i>);</li> <li>▪ Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA, z ang. <i>physician's global evaluation of overall disease activity</i>);</li> <li>▪ Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica (PaGA, z ang. <i>parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing</i>);</li> <li>▪ Jakość życia.</li> </ul> <p>▪ <b>Bezpieczeństwo</b></p>
S	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tofacytynib</b> – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych w zdefiniowanej populacji do włączonych badań lub wyniki długoterminowej obserwacji z włączonych prób</li> <li>▪ <b>Komparatory (porównanie pośrednie)</b> – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych</li> </ul>

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

### Analiza ekonomiczna

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

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

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

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Xeljanz w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Xeljanz jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu

produktu leczniczego Xeljanz w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na aktywną postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh.

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

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania leku Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh, w ramach programu lekowego.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ICD-10: M08)

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o niewyjaśnionej etiologii występujących u dzieci. Jest ona zróżnicowana pod kątem patogenez, obrazu klinicznego, odpowiedzi na leczenie i rokowania, dlatego powstały klasyfikacje służące opisowi najczęstszych form prezentacji choroby.

#### 2.1.1 Klasyfikacje

##### 2.1.1.1 International League of Associations for Rheumatology i Pediatric Rheumatology European Society

Najbardziej rozpowszechniona klasyfikacja MIZS została opracowana przez *International League of Associations for Rheumatology* opublikowana w 1997 roku i zmodyfikowana w 2001 roku. Jest oparta o 7 wzajemnie wykluczających się postaci choroby. Z uwagi na częsty brak odzwierciedlenia teoretycznych podtypów MIZS w praktyce klinicznej i konieczność stawiania diagnozy „niezróżnicowanego MIZS” *Pediatric Rheumatology European Society* opublikowało w 2018 roku nową kwalifikację podtypów choroby (Postępski 2020). Proponowane zmiany zestawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 1. Zestawienie klasyfikacji ILAR 2001 z PRES 2019 (Postępski 2020).

Klasyfikacja MIZS wg ILAR (ILAR 2001)	Klasyfikacja MIZS wg PRES (PRES 2019)
<b>Definicja</b>	
<p><b>MIZS jest heterogenną grupą zapaleń stawów, w przypadku których:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pierwsze objawy pojawiają się przed ukończeniem 16. r.ż.,</li> <li>▪ zapalenie stawów utrzymuje się <math>\geq 6</math> tygodni,</li> <li>▪ wyklucza się znane przyczyny zapaleń stawów</li> </ul>	<p><b>MIZS obejmuje grupę chorób zapalnych w przypadku których:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ objawy pojawiają się przed ukończeniem 18. r.ż.,</li> <li>▪ symptomy utrzymują się <math>\geq 6</math> tygodni, spełniając kryteria jednego z podtypów opisanych poniżej,</li> <li>▪ wyklucza się inne przyczyny</li> </ul>
<b>Postacie choroby</b>	
<p><b><u>MIZS o początku uogólnionym (uMIZS)</u></b></p> <p>Zapalenie jednego lub więcej stawów i/lub gorączka trwająca <math>\geq 2</math> tygodnie, utrzymująca się <math>\geq 3</math> dni oraz występuje co najmniej jeden spośród poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przemijająca, zwiewna wysypka rumieniowa,</li> <li>▪ uogólnione powiększenie węzłów chłonnych,</li> <li>▪ powiększenie wątroby i/lub śledziony,</li> <li>▪ zapalenie błon surowiczych</li> </ul>	<p><b><u>Uogólniony MIZS</u></b></p> <p><b>Objawy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gorączka z nieznanego powodu (wykluczone: infekcja, choroba nowotworowa, choroby autoimmunizacyjne, monogenowa choroba autoimmunizacyjna),</li> <li>▪ udokumentowana codzienna gorączka powyżej 39°C raz dziennie i obniżająca się do <math>&lt; 37^{\circ}\text{C}</math> między jej rzutami, stwierdzana przez <math>\geq 3</math> kolejne dni i nawracająca przez <math>\geq 2</math> tygodnie,</li> <li>▪ towarzyszą 2 większe lub 1 większe i 2 mniejsze kryteria.</li> </ul> <p><b>Kryteria większe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zwiewna rumieniowa wysypka (nietrwała),</li> <li>▪ zapalenie stawów</li> </ul> <p><b>Kryteria mniejsze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uogólnione powiększone węzły chłonne i powiększona wątroba i/lub śledziona,</li> <li>▪ <i>serositis</i></li> <li>▪ bóle stawów trwające <math>\geq 2</math> tygodnie lub dłużej (bez zapalenia stawów),</li> <li>▪ liczba krwinek białych <math>\geq 15000/\text{mm}^3</math> z neutrofilią</li> </ul>
<p><b><u>MIZS stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (MIZS ERA)</u></b></p> <p>zapalenie stawów i ścięgien lub zapalenie ścięgien i <math>\geq 2</math> spośród poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność lub w wywiadzie bolesność stawów krzyżowo-biodrowych i/lub zapalnego bólu kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego,</li> <li>▪ obecność antygeny HLA-B27,</li> <li>▪ początek zapalenia stawów u chłopców <math>&gt; 6</math>. roku życia,</li> <li>▪ ostre ZBNO,</li> <li>▪ pozytywny wywiad u krewnego I stopnia w kierunku ZZSK, zapalenia stawów związanego z zapaleniem ścięgien, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespołu Reitera czy ostrego ZBNO przedniego odcinka</li> </ul>	<p><b><u>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien/zapaleniem stawów kręgosłupa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zapalenie stawów trwające <math>\geq 6</math> tygodni i ścięgien lub</li> <li>▪ zapalenie stawów lub ścięgien i trwający <math>\geq 3</math> miesiące zapalny ból pleców i zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniach obrazowych, lub</li> <li>▪ zapalenie stawów lub ścięgien plus co najmniej dwa objawy z niżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tkliwość stawów krzyżowo-biodrowych,</li> <li>○ zapalny ból pleców,</li> <li>○ obecność antygeny HLA-B27,</li> <li>○ ostre (objawowe) ZBNO przedniego odcinka,</li> <li>○ dodatni wywiad co do występowania SpA u krewnych I stopnia</li> </ul> </li> </ul>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Klasyfikacja MIZS wg ILAR ( <i>ILAR 2001</i> )	Klasyfikacja MIZS wg PRES ( <i>PRES 2019</i> )
<p><b><u>MIZS o początku wielostawowym (wMIZS) z obecnością czynnika reumatoidalnego (RF+)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie <math>\geq 5</math> stawów w ciągu pierwszych 6 mies. choroby</li> <li> dodatni wynik badania RF <math>\geq 2</math>-krotnie w odstępie <math>\geq 3</math> mies.</li> </ul>	<p><b><u>MIZS (RF+)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie stawów trwające co najmniej 6 tygodni,</li> <li>2 pozytywne oznaczenia RF w odstępie <math>\geq 3</math> miesięcy lub <math>\geq 1</math> pozytywny test/oznaczenie przeciwciał anty-CCP.</li> </ul>
<p><b><u>MIZS o początku wielostawowym (wMIZS) bez obecności czynnika reumatoidalnego (RF-)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie <math>\geq 5</math> stawów w ciągu pierwszych 6 mies. choroby,</li> <li>ujemny wynik badania RF</li> </ul>	brak bezpośredniego odpowiednika
brak bezpośredniego odpowiednika	<p><b><u>MIZS o wczesnym początku z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA +)</u></b></p> <p><b>Objawy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie stawów <math>\geq 6</math> tygodni oraz</li> <li>wczesny początek (<math>\leq 6</math>. roku życia), oraz</li> <li>obecność ANA (IF na Hep-2 miano <math>\geq 1:160</math>), 2 oznaczenia w odstępie <math>\geq 3</math> miesięcy.</li> </ul> <p><b>Wykluczenia:</b> uMIZS, MIZS RF+, SpA/ERA MIZS</p>
<p><b><u>MIZS o początku nielicznostawowym (nMIZS)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie <math>\leq 4</math> stawów w początkowym okresie do 6. mies. choroby oraz</li> <li>brak zajęcia nowych lokalizacji w dalszym przebiegu (forma przetrwała)</li> <li>zajęcie <math>&gt;4</math> stawów w dalszym przebiegu (forma rozszerzająca)</li> </ul>	brak bezpośredniego odpowiednika
<p><b><u>Łuszczykowe MIZS (mŁZS)</u></b></p> <p>zapalenie stawów i łuszczyca lub zapalenie stawów i <math>\geq 2</math> objawy spośród poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie palców (<i>dactylitis</i>),</li> <li>naparstkowe zmiany paznokci lub onycholiza, czyli oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska na wolnym brzegu i po bokach,</li> <li>łuszczyca u krewnego I stopnia</li> </ul>	brak bezpośredniego odpowiednika
brak bezpośredniego odpowiednika	<p><b><u>Inne MIZS</u></b></p> <p><b>Objawy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie spełniają kryteriów wcześniej wymienionych kategorii MIZS</li> <li>zapalenie stawów <math>\geq 6</math> tygodni</li> </ul>
<p><b><u>Nieznane MIZS</u></b></p> <p>zapalenie stawów, które nie spełnia kryteriów żadnego typu albo spełnia kryteria <math>\geq 2</math> z wymienionych powyżej typów początku MIZS.</p>	<p><b><u>Nieznane MIZS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie stawów utrzymujące się <math>&gt;6</math> tygodni,</li> <li>spełnione kryteria <math>&gt;1</math> podtypu MIZS z wyjątkiem „Inne”</li> </ul>

**Objaśnienie skrótów:** ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. *anti-nuclear antibodies*), HLA – ludzkie antygeny leukocytarne (z ang. *human leukocyte antigens*), MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MIZS ERA – MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis related arthritis*), mŁZS – młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów, nMIZS – MIZS o początku

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

nielicznostawowym, RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*), SpA – spondyloartropatia, uMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Należy jednak pamiętać, że pomimo prac i publikacji nowych klasyfikacji, większość wytycznych klinicznych, a także polski program lekowy dotyczący leczenia MIZS oparte są o klasyfikację ILAR z 2001 roku.

### 2.1.1.2 American College of Rheumatology

Oprócz klasyfikacji wg ILAR oraz PRES istnieje także podział na grupy terapeutyczne (ang. *treatment groups*) wskazany przez *American College of Rheumatology* (ACR) w ich wytycznych dotyczących leczenia MIZS z 2011 roku. Podział został zaproponowany z uwagi na heterogenność MIZS oraz znikome dowody na zasadność różnicowania leczenia ściśle według kategorii wskazanych w klasyfikacji *ILAR 2001*. Wyróżniono 5 grup terapeutycznych w zależności od obrazu klinicznego choroby (*ACR 2011*). Podział według ACR jest wykorzystywany w badaniach naukowych (np. *JIA-I*), oraz jest wspomniany w programie lekowym B.33. (*MZ 30/08/2023*). Grupy, wraz z ich odpowiednikami według klasyfikacji *ILAR 2001* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Grupy terapeutyczne zaproponowane przez *ACR 2011* i ich odpowiedniki według klasyfikacji *ILAR 2001* (*ACR 2011*).

grupa terapeutyczna ( <i>ACR 2011</i> )	postacie MIZS ( <i>ILAR 2001</i> )	uwagi
pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\leq 4$ stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>przetrwale nMIZS</li> <li>mŁZS, MIZS ERA, lub niezróżnicowane MIZS, w którego przebiegu rozwinęło się aktywne zapalenie w <math>\leq 4</math> stawach łącznie przez czas trwania choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy obecnie posiadają zapalenie <math>\leq 4</math> stawów, ale mają w wywiadzie epizod zapalenia <math>\geq 5</math> stawów nie zaliczają się do tej kategorii</li> <li>pacjenci z uMIZS lub z aktywnym zapaleniem stawu krzyżowo-biodrowego są rozpatrywani jako osobne kategorie</li> </ul>
pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\geq 5$ stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozszerzające nMIZS</li> <li>wMIZS RF+/RF-</li> <li>mŁZS, MIZS ERA, lub niezróżnicowane MIZS, w którego przebiegu rozwinęło się aktywne zapalenie w <math>\geq 5</math> stawach łącznie przez czas trwania choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci nie muszą mieć aktywnego zapalenia <math>\geq 5</math> stawów w momencie włączenia do grupy, wystarczy aktywne zapalenie <math>\geq 5</math> stawów w wywiadzie</li> <li>pacjenci z uMIZS lub z aktywnym zapaleniem stawu krzyżowo-biodrowego są rozpatrywani jako osobne kategorie</li> </ul>
pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie postaci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych dostrzegalnym klinicznie i w badaniach obrazowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewiduje się, że grupa ta będzie zawierać głównie pacjentów sklasyfikowanych wg <i>ILAR 2001</i> jako MIZS ERA lub mŁZS, ale może zawierać pacjentów niezależnie od postaci</li> </ul>
pacjenci z uMIZS z aktywnymi objawami ogólnymi (ale bez aktywnego zapalenia stawów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>uMIZS z aktywną gorączką, niezależnie od innych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przykładem pacjenta należącego do tej grupy byłby chory którego zapalenie</li> </ul>

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

grupa terapeutyczna (ACR 2011)	postacie MIZS (ILAR 2001)	uwagi
	objawów ogólnych, ale bez aktywnego zapalenia stawów	stawów ustąpiło po włączeniu NLPZ, ale dalej utrzymuje się u niego gorączka
<b>pacjenci z uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów (ale bez aktywnych objawów ogólnych)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów, ale bez aktywnych objawów ogólnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przykładem pacjenta należącego do tej grupy byłby chory którego gorączka ustąpiła po włączeniu NLPZ, ale dalej utrzymuje się u niego zapalenie stawów</li> </ul>

Objaśnienie skrótów: ACR – *American College of Rheumatology*, ILAR – *International League of Associations for Rheumatology*, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MIZS ERA – MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis related arthritis*), mŁZS – młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, nMIZS – MIZS o początku nie-licznostawowym, RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*), SpA – spondyloartropatia, uMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

### 2.1.1.3 International Classification of Diseases

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest oznaczone kodem M08. Według współczesnej klasyfikacji MIZS młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, również będące podtypem choroby oznaczone jest kodem M09.0 (dawniej L40.5) (*ICD-10 2019*).

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>M08</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów</b>
<b>M08.0</b>	<b>Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów</b> Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów z lub bez obecności czynnika reumatoidalnego
<b>M08.1</b>	<b>Młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b> Nie obejmuje: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych (M45)
<b>M08.2</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym</b> Choroba Stilla BNO. Nie obejmuje: choroba Stilla o początku w wieku dorosłym (M06.1)
<b>M08.3</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie wielu stawów (seroujemne-)</b>
<b>M08.4</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów o początku nie-licznostawowym</b>
<b>M08.8</b>	<b>Inne młodzieńcze zapalenia stawów</b>
<b>M08.9</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów, nieokreślone</b>
<b>M09</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej</b>
<b>M09.0</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów w łuszczycy (dawniej L40.5)</b>
<b>M09.1</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobie Crohna [odcinkowym zapaleniu jelita] (dawniej K50.-)</b>
<b>M09.2</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (dawniej K51.-)</b>
<b>M09.8</b>	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej</b>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Klasyfikacja ICD-11 oparta jest o podział postaci choroby według *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR). Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oznaczone jest w niej kodem FA24 (ICD-11 2023).

Tabela 4. Klasyfikacja ICD-11 (ICD-10 2023).

ICD-11	Rozpoznanie
FA24	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
FA24.0	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku nielicznostawowym
FA24.1	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku wielostawowym
FA24.2	Łuszczycowe młodzieńcze zapalenie stawów
FA24.3	Młodzieńcze zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien
FA24.4	Młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym
FA24.Y	Inne określone młodzieńcze zapalenia stawów
FA24.Z	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, nieokreślone

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Dokładna patogenezą MIZS pozostaje nadal niewyjaśniona. Na rozwój MIZS mają wpływ złożone interakcje między predysponującymi czynnikami genetycznymi (geny układu HLA [z ang. *human leukocyte antigen*] i non-HLA), czynnikami środowiskowymi (m.in. niektóre zakażenia, urazy stres), oraz zmianami w układzie immunologicznym (zaburzenia układu odporności wrodzonej i nabytej). Co więcej, heterogenność choroby oznacza, że prawdopodobnie różne czynniki mają udział w jej patogenezie poszczególnych podtypów MIZS (Postępski 2023).

Wykazano, że czynniki zakaźne takie jak wirusy (EBV, parwowirus B, rubiwirusy, HBV) i bakterie (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter Spp.*, *S. pyogenes*, *B. henselae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) są czynnikami prowokującym MIZS. Infekcje żołądkowo-jelitowe prowadzące do utraty mikrobiomu jelitowego i zaburzeń metabolizmu tryptofanu zwiększają ryzyko MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Z drugiej strony, wykazano także środowiskowe czynniki protekcyjne przed MIZS takie jak karmienie piersią czy posiadanie rodzeństwa w gospodarstwie domowym (Zaripova 2021).

Zaobserwowano, że wśród niektórych postaci MIZS częściej obserwowany jest u kobiet (o początku nieliczno- i wielostawowym), wśród innych występuje z równą częstością u obydwu płci (o początku

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

uogólnionym i w mŁZS), lub częściej u mężczyzn (MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). (Zaripova 2021).

Genetyczne powiązania MIZS zależą od podtypu choroby i mogą być podzielone na dwie grupy: związane z genami HLA i związane z genami innymi niż HLA. Metaanalizy genetycznych predyspozycji MIZS wykazały powiązanie cząsteczek HLA klasy II (*A2*, *DRB1*, *DPB1*) szczególnie z postaciami nieukładowymi, podczas gdy dla MIZS o początku układowym zaobserwowano brak związku z genami HLA (Zaripova 2021). Szczegółowe dane dotyczące powiązań poszczególnych postaci MIZS z czynnikami genetycznymi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Czynniki związane z poszczególnymi postaciami MIZS (Zaripova 2021).

Postać MIZS	Płeć dominująca	Predyspozycja genetyczna	Markery
zapalenie stawów o początku uogólnionym	po równo	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>DRB1*04</i>, <i>DQA1*01</i>, <i>DQB1*04</i>, <i>DRB1*01</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>podwyższone poziomy CRP, ferrytyny i płytek krwi</li> </ul>
zapalenie stawów o początku wielostawowym	RF- kobiety	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>A2</i>•<i>DRB1*08</i>, <i>DPB1*03</i>, <i>DQA1*04</i>, <i>DRB1*15*01</i>, <i>DPB1*02*01</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA+ u 40%</li> </ul>
zapalenie stawów o początku wielostawowym	RF+ kobiety	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>DRB1*04</i>•<i>DRB1*01</i>•<i>DRB1*08</i>, <i>DQA1*03</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RF+, anty-CCP+ ANA+ u 40%</li> </ul>
zapalenie stawów o początku nielicznostawowym	kobiety	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>A2</i>, <i>DRB1*11</i>, <i>DRB1*08</i>, <i>DPB1*0201</i>, <i>DRB1*15*01</i>, <i>DQA1*04</i>, <i>DQB1*04</i>, <i>DRB1*13</i> (dla postaci przetrwałej), <i>DRB1*01</i> (dla postaci rozszerzającej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA+ u 60%</li> </ul>
zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych	mężczyźni	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>B27</i>, <i>DRB1*01</i>, <i>DQA1*01</i>, <i>DQB1*05</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>45–85% HLA-B27+</li> </ul>
młdzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów	po równo	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>DRB1*01</i>, <i>DRB1*11</i>, <i>DRB1*12</i>, <i>HLA-C*06</i> - (marker wystąpienia zmian skórnych) <i>B27</i> (marker zapalenia stawów krzyżowo biodrowych, szczególnie w starszym wieku)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA+ u 50%</li> </ul>

**Objaśnienie skrótów:** ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. *antinuclear antibodies*); CCP – cykliczny cytrulinowany peptyd; CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C-reactive protein*); RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*);

## 2.3 Rozpoznanie

Według najbardziej rozpowszechnionej definicji przedstawionej przez ILAR w 2001 roku MIZS rozpoznaje się w przypadku rozpoznania zapalenia stawów u osoby <16 r.ż., gdy objawy utrzymują się przez

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młdzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młdzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

≥6 tygodni, etiologia jest nieznana oraz wykluczono inne przyczyny zapalenia stawów. Następnie należy skategoryzować chorobę jako jedną z jej postaci. Poszczególne podtypy wzajemnie się wykluczają. Kryteria dopasowania do poszczególnych postaci choroby zebrano w tabeli poniżej (Klein-Gitelman 2023).

Tabela 6. Kryteria rozpoznania poszczególnych postaci MIZS (Klein-Gitelman 2023).

Postać MIZS	Kryteria rozpoznania	Kryteria wykluczenia
zapalenie stawów o początku uogólnionym	zapalenie ≥1 stawu z towarzyszącą/poprzedzającą gorączką trwającą ≥2 tyg., której codzienne występowanie udokumentowano przynajmniej przez 3 kolejne dni i ≥1 spośród poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>przemijająca, zwiewna wysypka rumieniowa</li> <li>uogólnione powiększenie węzłów chłonnych</li> <li>powiększenie wątroby i/lub śledziony</li> <li>zapalenie błon surowiczych</li> </ul>	a, b, c, d
zapalenie stawów o początku wielostawowym	RF- <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie ≥5 stawów w ciągu pierwszych 6 mies. choroby oraz</li> <li>ujemny wynik badania RF</li> </ul> RF+ <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie ≥5 stawów w ciągu pierwszych 6 mies. choroby oraz</li> <li> dodatni wynik badania RF ≥2-krotnie w odstępie ≥3 mies. (w standaryzowanym laboratorium)</li> </ul>	a, b, c, d, e
zapalenie stawów o początku nielicznostawowym	prze-trwałe <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie ≤4 stawów w początkowym okresie do 6. mies. choroby oraz</li> <li>brak zajęcia nowych lokalizacji w dalszym przebiegu</li> </ul> rozsze-rzające <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie ≤4 stawów w początkowym okresie do 6. mies. choroby oraz</li> <li>zajęcie ≥5 stawów w dalszym przebiegu</li> </ul>	a, b, c, d
zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych	zapalenie stawów i zapalenie ścięgien lub zapalenie ścięgien i co najmniej 2 spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>bolesność stawów krzyżowo-biodrowych i/lub zapalny ból kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego obecnie lub w wywiadzie</li> <li>obecność antygenu HLA-B27</li> <li>początek zapalenia stawów u chłopca &gt;6. r.ż.</li> <li>ostre zapalenie błony naczyniowej oka</li> <li>w wywiadzie u krewnego I stopnia: ZZSK, zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie błony naczyniowej oka</li> </ul>	a, d, e
młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów	zapalenie stawów i łuszczyca lub zapalenie stawów i ≥2 spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie palców (<i>dactylitis</i>)</li> <li>naparstkowe zmiany paznokci lub onycholiza</li> <li>łuszczyca u krewnego I stopnia</li> </ul>	b, c, d, e
niezróżnicowane MIZS	zapalenie stawów, które nie spełnia kryteriów żadnego lub spełnia kryteria ≥2 z wymienionych powyżej podtypów MIZS	

**Objaśnienie skrótów i symboli:**

Wykluczenia:

a – łuszczyca w wywiadzie u pacjenta lub krewnego I stopnia;

b – zapalenie stawów u chłopca po 6. r.ż., u którego stwierdza się obecność antygenu HLA-B27;

**Xeljanz (tofacetynyb)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- c – obecność lub dodatni wywiad u pacjenta lub u krewnego I stopnia: zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów związane z zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;
- d – czynnik reumatoidalny (RF) stwierdzony co najmniej 2-krotnie w odstępie nie krótszym niż 3 miesiące;
- e – obecność objawów uogólnionych;
- MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*); ZZSK – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

## 2.4 Przebieg naturalny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą heterogenną i jej przebieg naturalny zależy od jej postaci, ale wszystkie postaci łączy przebieg składający się z okresów zaostrzeń i remisji oraz zapalenie stawów objawiające się ich bolesnością i upośledzeniem funkcji. Proces zapalny prowadzi do postępującej destrukcji stawów, zahamowania wzrostu kości czy ankiлоzy (zrasta się powierzchni stawowych). W zależności od postaci występującej u chorych choroba może przebiegać łagodnie lub agresywnie, ograniczyć się do stawów (co może jednakże prowadzić do zaburzeń wzrastania), zająć też inne lokalizacje (np. zapalenie błony naczyniowej oka) lub przyjąć przebieg uogólniony, a nawet prowadzić do groźnych powikłań jak amyloidoza czy zespół aktywacji makrofagów (*Postępski 2023, Zaripova 2021*).

Objawy MIZS mają charakter falujący, na który składają się okresy remisji i zaostrzeń mogących trwać dni, ale i miesiące (*Postępski 2023, Arthritis 2023*).

MIZS jest chorobą wieku dziecięcego, ale najczęściej nie ustępuje po osiągnięciu wieku dorosłego. Najczęściej w niepediatrycznej opiece reumatologicznej zmienia się diagnozę na któryś z typów zapalenia stawów występujących typowo u dorosłych. U pacjentów uMIZS diagnozuje się najczęściej chorobę Still'a, u większości chorych z wMIZS rozpoznaje się reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), chorzy z diagnozą nMIZS typowo klasyfikowani są jako RZS lub spondyloartropatia, a ci z mŁZS z ŁZS (*Oliveira-Ramos 2016*).

## 2.5 Rokowanie

W swoich wytycznych *American College of Rheumatology* wskazało na czynniki złej prognozy (z ang. *factors of poor prognosis*), których wystąpienie wpływa na intensyfikację leczenia, z powodu wyższego ryzyka rozwinięcia długotrwałych i poważnych powikłań. Czynniki są przypisane do poszczególnych grup terapeutycznych, zgodnie z klasyfikacją tego Towarzystwa i zostały przedstawiono w poniższej tabeli, wraz z odpowiadającymi im postaciami MIZS według klasyfikacji ILAR (*ACR 2021, ACR 2019, ACR 2011*).

### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 7. Czynniki złej prognozy MIZS (ACR 2021, ACR 2019, ACR 2011).

grupa terapeutyczna (ACR 2011)	postacie MIZS (ILAR 2001)	czynniki złej prognozy
pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\leq 4$ stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przetrwałe nMIZS</li> <li>▪ mŁZS, MIZS ERA, lub niezróżnicowane MIZS, w którego przebiegu rozwinęło się aktywne zapalenie w <math>\leq 4</math> stawach łącznie przez czas trwania choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie stawów skokowych, nadgarstka, bioder, krzyżowo-biodrowych i/lub skroniowo-żuchwowych, obecność choroby erozyjnej lub zapalenie przyczepów ścięgien, opóźniona diagnoza, podniesienie markerów zapalnych, symetryczność choroby (ACR 2021),</li> <li>▪ zapalenie stawu biodrowego lub kręgosłupa szyjnego, lub zapalenie stawów skokowych lub nadgarstka i markery zapalne podniesione znacznie lub przez dłuższy czas, lub cechy destrukcji stawu w RTG (ACR 2011);</li> </ul>
pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\geq 5$ stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozszerzające nMIZS</li> <li>▪ wMIZS RF+/RF-</li> <li>▪ mŁZS, MIZS ERA, lub niezróżnicowane MIZS, w którego przebiegu rozwinęło się aktywne zapalenie w <math>\geq 5</math> stawach łącznie przez czas trwania choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność czynnika reumatoidalnego/przeciwciał anti-CCP, uszkodzenie stawu (ACR 2019),</li> <li>▪ zapalenie stawu biodrowego lub kręgosłupa szyjnego, lub obecność czynnika reumatoidalnego/ przeciwciał anti-CCP, lub cechy destrukcji stawu w RTG (ACR 2011);</li> </ul>
pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wszystkie postaci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych dostrzegalnym klinicznie i w badaniach obrazowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cechy destrukcji dowolnego stawu w RTG (ACR 2011);</li> </ul>
pacjenci z uMIZS z aktywnymi objawami ogólnymi (ale bez aktywnego zapalenia stawów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uMIZS z aktywną gorączką, niezależnie od innych objawów ogólnych, ale bez aktywnego zapalenia stawów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ znacząca i aktywna choroba ogólnoustrojowa, definiowana przez: gorączkę, podwyższone wskaźniki stanu zapalnego lub konieczność leczenia ogólnoustrojowymi GKS, trwająca <math>&gt;6</math> miesięcy. (ACR 2011);</li> </ul>
pacjenci z uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów (ale bez aktywnych objawów ogólnych)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów, ale bez aktywnych objawów ogólnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zapalenie stawu biodrowego, lub</li> <li>▪ cechy destrukcji stawu w RTG (ACR 2011);</li> </ul>

**Objaśnienie skrótów:** ACR – American College of Rheumatology, GKS – glikokortykosteroidy, ILAR – International League of Associations for Rheumatology, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MIZS ERA – MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis related arthritis*), mŁZS – młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, nMIZS – MIZS o początku nielicznostawowym, RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*), RTG – rentgenogram, SpA – spondyloarropatia, uMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Prawdopodobieństwo samoistnej remisji klinicznej u dzieci z wczesnym początkiem wielostawowego MIZS jest bardzo niskie. Pomimo dostępności różnych metod leczenia takich jak metotreksat czy leki biologiczne, u znacznej części chorych choroba utrzymuje na pewnym stopniu aktywności. Większość dzieci, u których obserwuje się spontaniczne ustąpienie objawów prawdopodobnie otrzymała błędną diagnozę, tak naprawdę chorując na reaktywne zapalenie stawów. Badania pokazują wysoką

#### Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

nawrotowość choroby. Badanie obserwacyjne wykazało, że po 15 latach jedynie 48% chorych z seronegatywnym wMIZS spełniło kryteria choroby nieaktywnej, a tylko 13% osiągnęło fazę remisji klinicznej bez farmakoterapii (z ang. *clinical remission off medication*) – dane te były jeszcze niższe dla chorych z wMIZS serodatnim – odpowiednio 33% i 11%. Wyniki innego badania prospektywnego wskazywały na to, że u 37% dzieci zaostrenie choroby wystąpiło zaledwie 8 miesięcy po odstawieniu terapii inhibitorami TNF. (Weiss 2023).

W przypadku mŁZS rokowanie wydaje się lepsze, szczególnie od czasu wprowadzania terapii biologicznych, gdy obserwowano się, że po 5 latach terapii ksLMPCh choroba pozostawała aktywna u 70% chorych. W retrospektywnych badaniach amerykańskich zaobserwowano, że wśród dzieci leczonych z powodu MIZS w latach 1980-1985 (przed wprowadzeniem bLMPCh) w kontroli po 15 latach dalszego leczenia LMPCh wymagało wciąż 33% pacjentów. Natomiast wśród chorych leczonych w latach 2005-2010 (gdy terapia biologiczna była już dostępna) w przeciągu dwóch lat od włączenia leczenia u 91% pacjentów osiągnięto chorobę nieaktywną, a u 47% osiągnięto remisję w przeciągu 5 lat (Nigrovic 2023). Wciąż jednak poważnym wyzwaniem pozostają pacjenci bez odpowiedzi na leczenie.

## 2.6 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jest zależny od postaci MIZS i został szczegółowo opisany w podrozdziale 2.1.1. Poniżej rozwinięto opis obrazów klinicznych postaci MIZS, do których zarejestrowany jest lek Xeljanz. Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia wielostawowego (RF+ oraz RF-), rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego, oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ChPL Xeljanz 2023).

MIZS o początku wielostawowym charakteryzuje się zajęciem pięciu lub więcej stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby. Zajęcie może zacząć się od razu od ponad pięciu stawów, lub od mniejszej liczby, która z czasem wzrośnie. Często obserwowane jest symetryczne zajęcie stawów (np. dwa kolana, nadgarstki). Może zająć zarówno małe jak i duże stawy. Postaci tej może, ale nie musi, towarzyszyć obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (Postępski 2023, Arthritis 2023).

W MIZS nielicznostawowym rozszerzającym w początkowym okresie choroby obserwuje się zajęcie czterech lub mniejszej liczby stawów w przeciągu pierwszych sześciu miesięcy choroby, ale po tym czasie choroba zwiększa swój zasięg i zajmuje pięć lub więcej stawów. Najczęściej zajmowane są duże stawy (Postępski 2023, Arthritis 2023).

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W łuszczycowej postaci MIZS oprócz zapalenia stawów (dotyczącego jednego lub więcej stawu, typowo nadgarstków, kolan, lub kostek) obserwuje się objawy takie jak zapalenie palców (*dactylitis*, tzw. palce kielbaskowate), naporstkowe zmiany paznokci czy onycholiza. U niektórych chorych występują też łuszczycowe zmiany skórne (typowo za uszami lub na powiekach, łokciach lub kolanach), zapalenie ścięgien, kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych, błony naczyniowej oka i poranna sztywność. U młodszych dzieci częściej obserwowane jest zajęcie małych stawów, opuchnięcie palców dłoni i stóp, a także *uveitis* (Weiss 2023b, Arthritis 2023).

We wszystkich powyższych postaciach obserwuje się podwyższony poziom przeciwciał ANA u co najmniej 40% chorych (Zaripova 2021).

## 2.7 Epidemiologia

MIZS jest najczęściej występującą reumatyczną chorobą wieku rozwojowego. Chorobowość i zapadalność różnią się w zależności od podatności genetycznej populacji, czynników środowiskowych oraz metod oceny (Postępski 2023). W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej dla produktu leczniczego Xeljanz.

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania MIZS są wysoce zróżnicowane w zależności do źródła. Przyjmuje się jednak, że częstość występowania MIZS niezależnie od postaci waha się od około 4 do 14 zachorowań na 100 000 dzieci na świecie. Według najnowszych danych NFZ w Polsce rozpoznaje się 5–6 nowych zachorowań na 100 000 dzieci rocznie. Dane te obejmują wszystkie postaci MIZS. Różnice w danych literaturowych wynikają najprawdopodobniej z różnorodności przyjętych definicji i kryteriów w różnych krajach (AOTMiT Cosentyx 2023).

### Liczba chorych objęta leczeniem w programach lekowych

Na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych możliwe jest wykazanie dokładnej liczby chorych z MIZS objętych leczeniem biologicznym. Obserwuje się stabilną tendencję rosnącą liczby chorych włączonych do programu. Należy jednak pamiętać, że do programu lekowego włączani są tylko chorzy z wybranymi postaciami MIZS po spełnieniu określonych kryteriów. Dane z ostatnich 5 lat przedstawiono w poniższej tabeli (NFZ ZK 2023).

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 8. Liczba chorych z MIZS objętych leczeniem biologicznym w ramach programu lekowego B.33. w latach 2018-2022 (NFZ ZK 2023).

Data publikacji protokołu		Liczba chorych			
Rok	Miesiąc	zawieszonych	kończących leczenie	aktywnie leczonych	w programie łącznie
2018	styczeń	303	221	792	1316
	luty	302	222	814	1338
	marzec	302	221	836	1359
	kwiecień	302	221	858	1381
	maj	301	221	875	1397
	czerwiec	304	223	894	1421
	lipiec	290	231	937	1458
	sierpień	b/d	b/d	b/d	b/d
	wrzesień	b/d	b/d	b/d	b/d
	październik	267	239	1027	1533
	listopad	273	240	1041	1554
	grudzień	272	249	1056	1577
2019	styczeń	280	251	1066	1597
	luty	277	256	1084	1617
	marzec	274	259	1108	1641
	kwiecień	278	261	1114	1653
	maj	277	266	1139	1682
	czerwiec	286	268	1166	1720
	lipiec	286	270	1179	1735
	sierpień	b/d	b/d	b/d	b/d
	wrzesień	288	272	1216	1776
	październik	282	281	1242	1805
	listopad	282	284	1261	1827
	grudzień	282	285	1276	1843
2020	styczeń	277	289	1303	1869
	luty	279	293	1321	1893
	marzec	b/d	b/d	b/d	b/d
	kwiecień	b/d	b/d	b/d	b/d
	maj	b/d	b/d	b/d	b/d
	czerwiec	b/d	b/d	b/d	b/d
	lipiec	291	307	1391	1989

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Data publikacji protokołu		Liczba chorych			
Rok	Miesiąc	zawieszonych	kończących leczenie	aktywnie leczonych	w programie łącznie
	sierpień	292	312	1413	2017
	wrzesień	b/d	b/d	b/d	b/d
	październik	290	315	1445	2050
	listopad	290	317	1452	2059
	grudzień	291	322	1474	2087
2021	styczeń	298	330	1483	2111
	luty	299	387	1514	2200
	marzec	296	384	1479	2159
	kwiecień	294	335	1571	2200
	maj	b/d	b/d	b/d	b/d
	czerwiec	288	337	1591	2216
	lipiec	290	342	1612	2244
	sierpień	289	405	1637	2331
	wrzesień	285*	373*	1709	2367
	październik	283*	376*	1727	2386
	listopad	281*	378*	1750	2410
2022	grudzień	280*	380*	1770	2430
	styczeń	278*	383*	1789	2450
	luty	276*	386*	1813	2475
	marzec	274*	390*	1839	2503
	kwiecień	272*	392*	1864	2528
	maj	270*	395*	1912	2577
	czerwiec	269*	398*	1934	2600
	lipiec	267*	400*	1958	2625
	sierpień	265*	403*	1982	2650
	wrzesień	263*	406*	2014	2683
	październik	261*	409*	2037	2707
	listopad	260*	411*	2066	2737

Objaśnienie symboli: \* dane szacowane na podstawie danych archiwalnych

Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska oszacowała polską populację chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów na około 1100-1700 chorych, a tych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ oraz ksLMPCh to około 200-500,

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

a także przewidywała liczbę nowych zachorowań w Polsce na poziomie 80-110 w ciągu roku (AOTMiT *Co-sentyx 2023*).

Nie znaleziono dokładnych aktualnych danych dotyczących śmiertelności we wnioskowej populacji, co związane jest z przebiegiem choroby rzadko prowadzącym do zgonu. Według danych *Centers for Disease Control and Prevention's* (CDC) w latach 1979 do 1998 z powodu zapalenia stawów i innych chorób reumatologicznych (z ang. *arthritis and other rheumatic conditions*, AORC) zmarło około 1000 dzieci poniżej 15 roku życia. Na przestrzeni tych 20 lat obserwowano 25% spadek śmiertelności – z 1,2/1 000 000 dzieci/rok w 1979 do 0,9/1 000 000 dzieci/rok w 1998 roku (*Moorthy 2010*). Należy spodziewać się dalszej redukcji śmiertelności w związku ze zwiększeniem dostępności do coraz szerszej gamy terapii biologicznych pozwalających na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności w chorobach reumatycznych (*Adrovic 2021*).

## 2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na MIZS stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego.

### Koszty bezpośrednie

MIZS jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej w dorosłym życiu chorych, ale wiąże się też z szerokim wachlarzem problemów społeczno-ekonomicznych występujących w życiu zarówno młodych pacjentów (np. absencja w szkole, problemy z depresją) jak i ich rodziców (np. absencja w pracy związana z opieką nad dzieckiem, czas i środki potrzebne na leczenie dziecka). Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu MIZS w 2021 roku wydano co najmniej 427 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej co najmniej 4221. Liczby te nie uwzględniają wszystkich chorych, ponieważ część chorych, z rozpoznaniem mŁZS posiada inne rozpoznanie według ICD-10, które zawiera w sobie także choroby niebędące postaciami MIZS, co nie pozwala na uzyskanie dokładnych danych, ale pozwala je oszacować. Liczba zaświadczeń lekarskich jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim, natomiast liczba dni absencji chorobowej jest niższa. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2021 zdaje się prezentować obecnie tendencję spadkową (ZUS 2023). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów oraz z rozpoznaniem ICD-10 M08: „Młodzieńcze zapalenie stawów” oraz M09: „Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej” (ZUS 2023).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej		Liczba zaświadczeń lekarskich	
	M08	M08 + M09	M08	M08 + M09
2021	4221	4990	427	483
2020	4416	4936	403	441
2019	4800	5089	505	528
2018	4899	5424	492	555
2017	6159	6883	539	615
2016	6591	7235	557	628
2015	6070	6748	472	550
2014	6350	7170	511	598
2013	6259	6974	535	613
2012	6062	6814	465	544

Dane NFZ dotyczące finansowania leczenia w ramach programu lekowego B.33. dedykowanego chorym z RZS i MIZS w latach 2017-2021 wskazują na spadek wydatków publicznych w analizowanym okresie, pomimo stale wzrastającej liczby chorych objętych leczeniem w programie, co najprawdopodobniej związane jest z wprowadzeniem w latach 2018-19 biopodobnych odpowiedników dla inhibitorów TNF- $\alpha$  (adalimumabu, etanerceptu) tańszych niż uprzednio stosowane leki oryginalne. Należy wziąć pod uwagę, że poniższe dane pozostają zaniżone, ponieważ do niniejszej analizy włączono jedynie chorych w wieku od 1 do 17 roku życia, celem oddzielenia ich od dorosłych chorych objętych leczeniem w kierunku RZS w ramach tego programu lekowego, co skutkuje nie uwzględnieniem części dorosłych chorych z rozpoznaniem MIZS pomimo otrzymywania przez nią leczenia (NFZ PL 2023).

Tabela 10. Kwoty refundacji leków i liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33. u chorych w wieku 1-17 lat w latach 2017-2021 (NFZ PL 2023).

Cecha	Rok				
	2017	2018	2019	2020	2021
Kwota refundacji leków [zł]	11 635 861,82	13 173 310,87	9 211 050,00	7 784 518,52	6 704 337,65
Liczba chorych w programie	579	697	831	906	1012

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Absencja szkolna

Ważnym problemem dotyczącym dzieci z MIZS jest kwestia absencji szkolnej, na którą są one narażone ponad trzykrotnie bardziej niż dzieci zdrowe, co może przekładać się na gorsze wyniki w nauce oraz zmniejszać szanse dzieci na nawiązanie przyjaźni (*Bouaddi 2013*). Konieczność częstych wizyt lekarskich, wynikająca chociażby z potrzeby podaży leków biologicznych, wiąże się oprócz absencji dzieci w szkole także z absencją ich opiekunów w pracy. Wielu chorych z MIZS pozostaje bezrobotnymi co skutkuje obciążeniem nie tylko chorych, ale i całego społeczeństwa (*Smolewska 2012*).

### 2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma znaczący wpływ na wiele sfer życia chorych i ich rodzin. Wśród dotykających ich problemów pacjenci z MIZS wymieniają depresję, lęk, stres związany z ograniczeniem funkcjonowania, intensywny ból, deformacje ciała, obniżoną akceptację w społeczeństwie oraz niepewność co do ich przyszłości (*Palman 2018*). W badaniach wykazano, że dzieci z MIZS prezentują gorszą jakość życia powiązaną ze zdrowiem (z ang. *health related quality of life*) niż dzieci zdrowe lub z niektórymi innymi chorobami (*Gutiérrez-Suárez 2007*).

Wystąpienie objawów chorobowych, zwłaszcza w okresie zaostrzeń, wiąże się ze zmianą zachowania dziecka prowadzącą do wycofania, niechęci do zabawy z rówieśnikami czy podejmowania aktywności fizycznej (*Smolewska 2016*).

Objawy depresyjne mogą mieć większy wpływ na jakość życia chorych niż jej bezpośrednie manifestacje takie jak liczba zajętych stawów czy ich ból. Sytuacja zdrowotna dzieci często przekłada się na występowanie depresji i lęku u ich rodziców i opiekunów, co wtórnie może jeszcze bardziej pogarszać zdrowie psychiczne chorych (*Fair 2019*).

Dzieci z MIZS są znacząco mniej aktywne fizycznie niż ich zdrowi rówieśnicy. Więcej czasu spędzają w łóżku, a mniej na umiarkowanej lub intensywnej aktywności fizycznej. W niektórych badaniach zaobserwowano, że jedynie 23% chorych z MIZS spełniło zalecenia zdrowotne dotyczące aktywności fizycznej, a w zdrowej kontroli spełniło je 66% badanych (*Moorthy 2010*).

### 2.10 Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Stan zapalny leżący u podstaw MIZS szybko może doprowadzić do znacznych strukturalno-funkcjonalnych zmian w układzie kostno-stawowym. Dlatego tak istotne jest wprowadzenie skutecznej

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

farmakoterapii chroniącej chorych przed rozwojem niepełnosprawności. Celem leczenia, zarówno metod farmakologicznych jak i niefarmakologicznych, jest zatem eliminacja lub minimalizacja aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, a tym samym niedopuszczenie do rozwoju powikłań. Czynniki wpływającymi na rodzaj stosowanej u pacjentów terapii są zarówno przebieg i aktywność choroby, jak również obecność czynników złego rokowania, które zostały opisane w powyższej części dokumentu.

## Farmakoterapia

Wytyczne dotyczące farmakoterapii chorych z MIZS obejmują stosowanie następujących grup leków:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),
- glikokortykosteroidów (GKS),
- leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh):
  - konwencjonalnych syntetycznych (ksLMPCh),
  - biologicznych (bLMPCh),
  - celowanych syntetycznych (csLMPCh).

Przykłady tych leków oraz sposoby ich podażu w terapii MIZS zestawiono w poniższej tabeli (Dąbkowska 2019).

Tabela 11. Zestawienie grup leków używanych w leczeniu MIZS (Dąbkowska 2019).

grupa leku	NLPZ	GKS	ksLMPCh	bLMPCh	csLMPCh
drogi podania	p.o., i.v., p.r., miejscowo	p.o., i.v., i.a., miejscowo	p.o., i.v., i.m., s.c.,	p.o., i.v., i.m., s.c.,	p.o.
przykłady substancji	ibuprofen, naproksen, indometacyna	heksacetonid triamcynolonu, prednizon, metylprednizolon	metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna	adalimumab, etanercept, tocilizumab	tofacyty nib

**Objaśnienie skrótów:** bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, csLMPCh – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, GKS – glikokortykosteroidy, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), i.m. – domięśniowo (z łac. *intramuscularis*), i.v. – dożylnie (z łac. *intravenosa*), ksLMPCh – konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, p.o. – doustnie (z łac. *per os*), p.r. – doodbytniczo (z łac. *per rectum*), s.c. – podskórnie (z łac. *subcutanea*).

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do grupy powszechnie stosowanych w terapii MIZS farmaceutyków o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania NLPZ opiera się na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy konstytutywnej (COX-1) oraz indukowanej (COX-2), czyli enzymów biorących udział w syntezie prostaglandyn będących mediatorami stanu

#### Xeljanz (tofacyty nib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

zapalnego. Ponadto hamują one aktywność NF- $\kappa$ B pełniącego istotną rolę w procesach odpornościowych i zapalnych, poprzez regulowanie procesu transkrypcji genowej cytokin prozapalnych. Stosowanie NLPZ, zwłaszcza długotrwałe, może prowadzić do rozwoju działań niepożądanych w postaci reakcji alergicznych, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, rozwoju choroby wrzodowej żołądka, zaburzeń funkcji wątroby czy nerek, a nawet supresji szpiku kostnego. Choć możliwe jest podawanie NLPZ w monoterapii, najczęściej są one łączone z innymi grupami leków zalecanymi w terapii MIZS (*Dąbkowska 2019*). Nie zaleca się stosowania NLPZ w monoterapii w przypadku przewlekłego zapalenia stawów. W przypadku nieskuteczności NLPZ z jednej grupy, korzystne może być zmiana go na lek z innej grupy.

### Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy hamują odpowiedź immunologiczną organizmu, poprzez regulacje transkrypcji genów kodujących białka odpowiedzialne za procesy zapalne, zahamowanie syntezy czynników prozapalnych takich jak IL-1, IL-6 czy TNF- $\alpha$ , a także w innych mechanizmach. Leki z tej grupy mogą być stosowane u dzieci z MIZS zarówno dostawowo, jak i systemowo (*Dąbkowska 2019*).

GKS podawane dostawowo działają miejscowo i są zalecane u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym w pojedynczych stawach, szczególnie u dzieci z nielicznostawową postacią MIZS, u których remisja choroby może nastąpić nawet po pojedynczym wstrzyknięciu. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez  $\geq 4$  miesiące, po czym można powtórzyć podanie leku, ale nie należy przekraczać liczby 4 iniekcji w ciągu roku. Zaleca się stosowanie heksacetonidu/octanu triamcynolonu, betametazonu lub metyloprednizolonu (*Postępski 2023, Dąbkowska 2019*).

GKS podawane systemowo stosuje się najczęściej u pacjentów z układową artropatią, aby łagodzić ogólnoustrojowe objawy, gorączki, anemię czy zmiany skórne. Często terapia GKS podawana systemowo jest stosowana jako terapia pomostowa podczas włączania kuracji z LMPCh. Spośród leków omawianej grupy najczęściej wykorzystuje się metyloprednizolon i prednizon, jednak ze względu na liczne działania niepożądane zaleca się stosowanie jak najmniejszych dawek w możliwie jak najkrótszym czasie. Działania niepożądane obejmują spadek lub wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardię, nieostre widzenie, zaczerwienienie skóry, uderzenia gorąca, ból głowy, metaliczny smak w ustach, zaburzenia nastroju, rzadko nadciśnienie śródczaszkowe, drgawki, psychozę, natomiast powikłania długotrwałego stosowania terapii to między innymi zahamowanie wzrostu, opóźnienie dojrzewania płciowego, rozwój zaćmy, czy nietolerancja laktozy (*Postępski 2021, Dąbkowska 2019*).

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby są kolejną grupą farmaceutyków stosowanych w terapii MIZS. Ich działanie polega na regulowaniu odpowiedzi immunologicznej i hamowaniu procesów zapalnych, co zmniejsza szybkość uszkodzeń strukturalnych układu ruchu pacjentów. Początkowo stosowano je w przypadku braku skuteczności NLPZ i GKS, jednak obecnie uważa się, że wczesne włączenie terapii modyfikującej chorobę zapobiega trwałym uszkodzeniom w stawach i zwiększa szanse na uzyskanie remisji choroby (*Dąbkowska 2019*).

**Metotreksat (MTX)** jest lekiem pierwszego rzutu z tej grupy i jest skuteczny we wszystkich typach MIZS. Działa poprzez hamowanie syntezy nukleotydów purynowych i pirymidynowych, co zmniejsza syntezy i naprawy DNA oraz replikacji komórkowej. Mechanizm jego działania w chorobach układu kostno-stawowego nie jest do końca poznany, ale stwierdzono, że małe dawki MTX przywracają osteogenną aktywność komórek szpiku kostnego i przywracają homeostazę komponentów macierzy pozakomórkowej kości i chrząstki, hamując syntezę czynników nasilających proces zapalny. MTX wykazuje także działanie przeciwzapalne, hamując wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez granulocyty, hamując proliferację limfocytów oraz indukując apoptozę w zaktywowanych komórkach T. Lek ten jest zwykle dobrze tolerowany przez organizm, jednak mogą wystąpić działania niepożądane ze strony układu pokarmowego czy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Lek można stosować w monoterapii lub skojarzeniu z innymi LMPCh. Odpowiedź na leczenie można obserwować już w ciągu pierwszych 2-3 tygodni. Efekty terapeutyczne MTX utrzymują się zwykle od 2 do 3 miesięcy po zastosowanej terapii (*Dąbkowska 2019*).

W przypadku nietolerancji MTX można zastosować **leflunomid (LEF)**, ale lek ten nie jest w Polsce zarejestrowany do leczenia MIZS (jest stosowany w wyjątkowych sytuacjach poza wskazaniami rejestracyjnymi) (*Postępski 2023*).

**Sulfasalazyna (SSA)** to kolejny lek stosowany w terapii MIZS, aczkolwiek jest gorzej tolerowana przez organizm i cechuje się mniejszą efektywnością w leczeniu MIZS niż MTX. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, przeciwzapalne oraz immunosupresyjne. Odpowiedź na zastosowane leczenie osiąga się w ciągu 6-8 tygodni leczenia (*Dąbkowska 2019*).

Do ksLMPCh można zaliczyć też chlorochinę, hydroksychlorochinę, cyklosporynę A, azatioprynę oraz sole złota, jednak ze względu na mniejszą efektywność i większe ryzyko działań niepożądanych, są one rzadziej stosowane (*Dąbkowska 2019*).

### Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

Przełomem w leczeniu pacjentów MIZS z wysoką aktywnością choroby niereagującą na podstawowe leczenie okazały się być biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby. Ich mechanizm działania opiera się głównie na hamowaniu aktywności czynników prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, lub neutralizowaniu limfocytów T lub B, poprzez naśladowanie funkcji naturalnych białek ludzkich, a także wpływ na receptory komórkowe dla cytokin. Leki biologiczne charakteryzują się długim okresem półtrwania, ale najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się przy długotrwałym stosowaniu tych farmaceutyków (Dąbkowska 2019). Preferuje się podawanie bLMPCh w skojarzeniu z LMPCh niebiologicznymi, takimi jak MTX czy SSA, ale możliwe jest także podawanie ich w monoterapii (Postępski 2023), przy czym bLMPCh podawane są w formie *i.v.* lub *s.c.*, niebędącą powszechnie akceptowaną przez dzieci i/lub ich opiekunów.

### Celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby to grupa niewielkich cząsteczek celujących w przerwanie wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych. Jedynym przykładem csLMPCh mającym rejestrację w leczeniu MIZS jest właśnie tofacytynib, będący inhibitorem kinaz janusowych (JAK). 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 (ChPL *Xeljanz* 2023). Należy zauważyć, że tofacytynib uzyskał rejestrację w leczeniu MIZS dopiero w 2020 roku w Stanach Zjednoczonych, oraz w 2021 w Europie (FDA *Xeljanz*, ChPL *Xeljanz* 2023), w związku z czym nie był rutynowo stosowany w praktyce klinicznej ani nie znajduje się w wytycznych klinicznych opublikowanych przed czasem jego rejestracji.

Punkty uchwytu poszczególnych leków biologicznych i celowanych oraz ich wskazania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zestawienie mechanizmów działania i wskazań poszczególnych biologicznych i celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby.

mechanizm działania	lek	wskazania według ChPL
inhibitor TNF	▪ adalimumab	▪ wMIZS, MIZS ERA, MZIS z ZBNO
	▪ etanercept	▪ wMIZS, nMIZS, mŁZS
	▪ golimumab	▪ wMIZS

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



mechanizm działania	lek	wskazania według ChPL
	▪ infliksymab	brak wskazań w MIZS wg EMA
inhibitor IL-1	▪ kanakinumab	▪ uMIZS
antagonista receptora IL-1	▪ anakinra	▪ uMIZS
antagonista receptora IL-6	▪ tocilizumab	▪ uMIZS, wMIZS, nMIZS (forma rozszerzająca)
inhibitor IL-17A	▪ sekukinumab	▪ mŁZS, MIZS ERA
selektywny modulator kostymulacji limfocytów T	▪ abatacept	▪ wMIZS
selektywny inhibitor JAK	▪ <b>tofacytyrib</b>	▪ wMIZS, nMIZS (forma rozszerzająca), mŁZS

**Objaśnienie skrótów:** ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, IL – interleukina, JAK – kinazy janusowe (z ang. *Janus-activated kinases*), MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MIZS ERA – MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis related arthritis*), mŁZS – młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów, nMIZS – MIZS o początku nielicznostawowym, uMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, wMIZS – MIZS o początku wielostawowym.

## Strategia terapeutyczna

MIZS nie posiada w pełni skutecznego leczenia, dlatego ważne jest znalezienie leków lub ich kombinacji, które charakteryzują się dużą skutecznością terapeutyczną u danego pacjenta. Strategie terapii zależą od postaci choroby i obejmują stosowanie określonych grup leków jako leków I, II, III oraz IV rzutu. **W momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby stosuje się leczenie objawowe z wykorzystaniem NLPZ i iniekcji dostawowych z GKS, jednak powszechnie uważa się, że stosowanie leków modyfikujących przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania (Dąbkowska 2019).**

Uwzględniając powyższe, zaleca się następujące pierwsze dwa rzuty leczenia:

- u chorych z przebiegiem nielicznostawowym – NLPZ, a następnie, dostawowe iniekcje GKS,
- u chorych z przebiegiem wielostawowym – NLPZ lub ksLMPCh, a następnie ksLMPCh lub dostawowe iniekcje GKS,
- u chorych z MIZS uogólnionym – NLPZ, a następnie ksLMPCh i GKS podawane dostawowo i/lub systemowo,
- u chorych z młodzieńczym łuszczykowym zapaleniem stawów – NLPZ, a następnie ksLMPCh,
- u chorych z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien – NLPZ, a następnie ksLMPCh.

Tabela 13. Zalecana strategia terapeutyczna w zależności od postaci MIZS (Dąbkowska 2019)

postać MIZS	I rzut leczenia	II rzut leczenia	III rzut leczenia	IV rzut leczenia
nielicznostawowa	▪ NLPZ	▪ GKS i.a.	▪ MTX	▪ bLMPCh (blo-kery TNF)

### Xeljanz (tofacytyrib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

postać MIZS	I rzut leczenia	II rzut leczenia	III rzut leczenia	IV rzut leczenia
wielostawowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ/ksLMPCh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ksLMPCh/GKS i.a.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bLMPCh (blokery TNF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bLMPCh (blokery IL-6)</li> <li>inne bLMPCh</li> </ul>
uogólniona	<ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ksLMPCh</li> <li>GKS i.a., p.o,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ksLMPCh</li> <li>bLMPCh (blokery IL-1, IL-6, TNF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bLMPCh (blokery IL-1, IL-6, TNF)</li> <li>inne bLMPCh</li> </ul>
mŁZS	<ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ksLMPCh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bLMPCh (blokery TNF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne bLMPCh</li> </ul>
MIZS ERA	<ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ksLMPCh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bLMPCh (blokery TNF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne bLMPCh</li> </ul>

**Objaśnienie skrótów:** bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, ERA – zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis-related arthritis*), GKS – glikokortykosteroidy, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), IL – interleukina, i.m. – domięśniowo (z łac. *intramuscularis*), i.v. – dożylnie (z łac. *intravenosa*), ksLMPCh – konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, mŁZS – młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, p.o. – doustnie (z łac. *per os*), p.r. – doodbytniczo (z łac. *per rectum*), s.c. – podskórnice (z łac. *subcutanea*), TNF – czynnik martwicy nowotworów (z ang. *tumor necrosis factor*).

W świetle nowych danych dostarczonych przez wysokiej jakości badania naukowe zwiększa się wachlarz terapii możliwych do zaoferowania pacjentom źle reagującym na inne dostępne formy leczenia. Do takich leków należy analizowany w tym raporcie **tofacetynyb** – w leczeniu MIZS o przebiegu wielostawowym oraz mŁZS oraz **sekukinumab** – w leczeniu mŁZS oraz MIZS ERA, których skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych, w związku z czym są one wymieniane jako dostępne opcje terapeutyczne w najnowszych przeglądach literatury (Weiss 2023, Nigrovic 2023)

#### Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### 2.10.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 12 października 2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem postaci o początku wielostawowym, nielicznostawowym i z zapaleniem błony naczyniowej oka oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów. Przeszukano następujące źródła:

- *American College of Rheumatology (ACR)*;
- *British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR)*;
- *Canadian Rheumatology Association (CRA)*;
- *European League Against Rheumatism (EULAR)*;
- *French Society for Rheumatology (FSR)*;
- *German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR)*;
- *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*;
- *Paediatric Rheumatology European Society (PRES)*;
- *Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR)*;
- *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)*;
- *Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)*;
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Przeszukano bazę danych PubMed przy zastosowaniu następującej strategii wyszukiwania:

("juvenile idiopathic arthritis "[tiab] OR " JIA"[tiab]) AND (guide[tiab] OR guideline[tiab] OR guidance[tiab] OR consensus[tiab] OR position[tiab] OR pathway[tiab] OR statement[tiab] OR algorithm[tiab]) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]))

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając kombinacje haseł: „młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów”, „MIZS”, „juvenile idiopathic arthritis”, „ JIA”, „młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów”, „mŁZS”, „juvenile psoriatic arthritis”, „JPsA”, „wytyczne”, „rekomendacje”, „zalecenia”, „konsensus”, „guideline”, „pathway”, „recommendation”, „consensus”.

Włączano wytyczne opublikowane w ostatnich 5 latach w języku polskim lub angielskim wydane w krajach Europy lub Ameryki Północnej. Z uwagi na zawężenie niektórych wytycznych do leczenia poszczególnych postaci choroby, do niniejszego raportu włączono jedynie te pozostające w zgodności z wnioskowaną populacją. Z uwagi na istnienie aktualnych dokumentów źródłowych wydanych przez

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

towarzystwa naukowe odstąpiono od opisu przeglądów systematycznych oceniających aktualne terapie JIA i/lub opisujących wspomniane dokumenty. Odnalezione wytyczne i uzasadnienie decyzji co do ich uwzględnienia w niniejszym raporcie przedstawiono w załączniku 10.7.

Odnaleziono także następujące wytyczne krajowe dotyczące leczenia MIZS:

- *Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych) (Rutkowska-Sak 2013),*
- *Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie reumatologii (Żuber 2013).*

Z uwagi na dostępność bardziej aktualnych zagranicznych wytycznych lepiej oddających współczesny stan wiedzy na temat leczenia MIZS odstąpiono od opisywania wytycznych krajowych.

Po uwzględnieniu opisanych powyżej kryteriów w niniejszym raporcie postanowiono opisać następujące dokumenty:

- wytyczne zagraniczne:
  - *Canadian Rheumatology Association (CRA)* – opublikowane w 2023 roku;
  - *Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)* – opublikowane w 2023 roku;
  - międzynarodowy konsensus ekspertów (CS) – opublikowany w 2023 roku;
  - *Gesellschaft für Kinder- und Jugend-rheumatologie (GKJR)* – opublikowane w 2022 roku,
  - *American College of Rheumatology (ACR)* – opublikowane po raz pierwszy w 2011 roku i otrzymujące częściowe aktualizacje dotyczące poszczególnych postaci MIZS w latach 2013, 2019 i 2021. Warto zauważyć, że w programie lekowym B.33. istnieją nawiązania do wytycznych wydanych przez to towarzystwo (m.in. czynników złej prognozy);
  - *Portuguese Society of Ophthalmology* – opublikowane w 2022 roku;
  - *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)* – opublikowane w 2019 roku;
  - *International Task Force (ITF)* – opublikowane w 2018 roku;
  - *Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE)* – opublikowane w 2018 roku.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### 2.10.1.1 *Canadian Rheumatology Association 2023*

Eksperti *Canadian Rheumatology Association* (CRA) w opublikowanych w 2023 roku odnieśli się do leczenia MIZS z towarzyszącym ZBNO rekomendowanego w wytycznych *ACR 2019*, adaptując je do warunków lokalnych (*CRA 2023*).

U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka warunkowo zaleca się stosowanie miejscowo kropli 1% octanu prednizolonu. Warunkowo zaleca się dodanie lub zwiększenie dawek miejscowych GKS w celu osiągnięcia krótkoterminowej kontroli choroby, zamiast dodawania ogólnoustrojowych GKS (*CRA 2023*).

U dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka wymagających zastosowania >2 kropli dziennie 1% octanu prednizolonu w celu opanowania zapalenia błony naczyniowej oka:

- jeśli nie jest u nich stosowane leczenie ogólnoustrojowe, warunkowo zaleca się dodanie terapii ogólnoustrojowej w celu zmniejszenia dawek miejscowych GKS zamiast nie;
- jeśli wymagają zastosowania > 2 kropli dziennie 1% octanu prednizolonu (lub równoważnika) przez co najmniej 3 miesiące oraz stosowania leczenia ogólnoustrojowego warunkowo zaleca się zmianę lub eskalację terapii systemowej, zamiast utrzymywania obecnej terapii systemowej (*CRA 2023*).

U dzieci i młodzieży z MIZS, u których rozwija się nowe ognisko aktywności zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka, pomimo stabilnego leczenia systemowego warunkowo zaleca się miejscowe glikokortykosteroidy przed zmianą/eskalacją leczenia ogólnoustrojowego, zamiast natychmiastowej zmiany/eskalacji leczenia ogólnoustrojowego (*CRA 2023*).

U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których:

- rozpoczęto systemowe leczenie zapalenia błony naczyniowej oka warunkowo zalecana jest MTX jako DMARD pierwszego rzutu;
- rozpoczęto leczenie inhibitorami TNF warunkowo zaleca się leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty-TNF zamiast ETA;

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- występuje nieadekwatna odpowiedź na leczenie jednym przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF warunkowo zaleca się optymalizację dawki i/lub częstości podawania zamiast zmiany na inne przeciwciało monoklonalne anti-TNF;
- stwierdzono niepowodzenie leczenia jednym przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF w dawce i/lub częstości podawania powyżej standardowo zalecanej warunkowo zaleca się zmianę na inne przeciwciało monoklonalne anti-TNF zamiast zmiany na lek biologiczny innej klasy;
- stwierdzono niepowodzenie leczenia MTX i dwoma przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF w dawce zoptymalizowanej warunkowo zaleca się abatacept lub tocilizumab zamiast zastosowania mykofenolanu, leflunomidu lub cyklosporyny (CRA 2023).

### 2.10.1.2 *Société Nationale Française de Médecine Interne 2023*

Opublikowane w 2023 r. wytyczne francuskiego towarzystwa *Société Nationale Française de Médecine Interne* (SNFMI) odnoszą się do leczenia zapalenia błony naczyniowej oka o podłożu niezapalnym, w tym występującego w przebiegu MIZS (SNFMI 2023).

Podstawę leczenia stanowi podawanie miejscowe GKS (deksametazonu, octanu prednizolonu lub fluorometolonu). Kolejny etap leczenia obejmuje podawanie GKS systemowych/ MTX. Spośród bLMPCh wytyczne wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów TNF – zwykle przepisywany jest adalimumab; nie zaleca się stosowania etanerceptu. W przypadku niepowodzenia leczenia co najmniej jednym anti-TNF należy rozważyć inne bLMPCh np. tocilizumab lub interferon (SNFMI 2023).

### 2.10.1.3 Międzynarodowy konsensus ekspertów 2023 roku

Zgodnie z międzynarodowym konsensusem ekspertów (CS) opublikowany w 2023 roku dotyczącym możliwości zastosowania inhibitorów IL-6 w leczeniu chorób zapalnych w terapii pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat z MIZS o przebiegu wielostawowym i uogólnionym z niepowodzeniem leczenia MTX możliwym do zastosowania jest tocilizumab [poziom dowodów naukowych: 1b; poziom rekomendacji: A; wynik głosowania: 94%] (CS 2023).

### 2.10.1.4 *Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie 2022*

Niemieckie towarzystwo *Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie* (GKJR) w 2022 roku wydało aktualizację dla swoich wytycznych klinicznych z 2008 i 2011 roku. Towarzystwo oparło swoje rekomendacje o przegląd literatury i konsensus ekspertów. Wytyczne podkreślają, że **celem leczenia jest szybka**

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

i całkowita remisja choroby, którą udaje się osiągnąć u 70-95% chorych. W wytycznych zwraca się uwagę, że głównym celem leczenia farmakologicznego jest kontrola stanu zapalnego, dlatego konieczne jest szybkie i zintensyfikowane włączenie leczenia, a także regularne wizyty w poradniach specjalistycznych celem oceny bezpieczeństwa i skuteczności terapii. **Wybór terapii jest uzależniony od przebiegu choroby i postaci MIZS występującej u chorych.** Jako pierwszą i drugą linię leczenia towarzystwo rekomenduje:

- u chorych z przebiegiem nielicznostawowym – dostawowe iniekcje GKS, a następnie MTX,
- u chorych z przebiegiem wielostawowym – MTX, a następnie bLMPCh,
- u chorych z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien – NLPZ, a następnie ksLMPCh lub bLMPCh w zależności od lokalizacji stawów objętych zapaleniem,
- u chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów – MTX, a następnie bLMPCh,
- u chorych z MIZS uogólnionym – GKS podawane systemowo oraz inhibitory IL-1 i IL-6, a następnie MTX (GKJR 2022).

Wśród możliwych do zastosowania bLMPCh wskazano **adalimumab, etanercept, golimumab, abatacept, tocilizumab i anakinrę**. Niezależnie od postaci choroby i linii leczenia **u wszystkich pacjentów można rozważyć opcje terapeutyczne takie jak NLPZ, GKS podawane dostawowo oraz GKS podawane systemowo** podczas wysokiej aktywności choroby (powinno unikać się podawania ich długoterminowo). **Wszystkich chorym zalecane jest także leczenie niefarmakologiczne** – fizjoterapia i terapia zajęciowa, sport i ćwiczenia oraz opieka psychologiczna (GKJR 2022).

Towarzystwo kluczowe zagadnienia dotyczące leczenia farmakologicznego opublikowało w formie tabeli, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Główne rekomendacje dotyczące farmakoterapii MIZS (GKJR 2022).

Rekomendacja	Siła konsensusu
Zalecane jest rozpoczęcie leczenia farmakologicznego aktywnej postaci MIZS tak szybko jak to możliwe.	94%
<b>Sugeruje się</b> stosowanie NLPZ we wszystkich postaciach MIZS celem poprawy kontroli objawów aktywnego zapalenia stawów jako terapię początkową lub pomocniczą.	83%
<b>Sugeruje się</b> stosowanie dostawowych iniekcji GKS (heksacetonid triamcynolonu) celem leczenia aktywnego zapalenia stawów w MIZS.	100%
<b>Sugeruje się</b> stosowanie GKS systemowo w leczeniu MIZS o przebiegu uogólnionym oraz nieuogólnionym podczas wysokiej aktywności choroby. Długotrwałe stosowanie GKS nie jest zalecane z uwagi na działania niepożądane i dostępność innych form terapii.	100%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Rekomendacja	Siła konsensusu
<b>Zaleca się</b> stosowanie MTX w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ, wysokiego lub powtarzalnego zapotrzebowania na GKS, lub w MIZS wielostawowym.	<b>96%</b>
MTX <b>może być rozważany</b> w MIZS uogólnionym.	<b>96%</b>
<b>Nie zaleca się</b> stosowania MTX w izolowanym osiowym ERA.	<b>80%</b>
Sulfasalazyna <b>może być stosowana</b> w obwodowym ERA.	<b>100%</b>
<b>Sugeruje się</b> używanie inhibitorów TNF- $\alpha$ w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji terapią ksLMPCh (np. MTX) w MIZS nieuogólnionym. <b>Mogą być też stosowane</b> w MIZS uogólnionym.	<b>100%</b>
<b>Sugeruje się</b> wybór blokera TNF w przypadku pozastawowych manifestacji choroby.	
W przypadku niepowodzenia terapii LMPCh u pacjentów z MIZS wielostawowym <b>można zastosować</b> abatacept.	<b>87%</b>
<b>Sugeruje się</b> zastosowanie tocilizumabu w MTX-opornym MIZS wielostawowym w monoterapii lub skojarzeniu z MTX. Jest to do rozważenia jako alternatywa terapii inhibitorem TNF lub jako druga linia leczenia po niewystarczającej odpowiedzi na inhibitor TNF	<b>82%</b>
<b>Zaleca się</b> priorytetowe zastosowanie anakinry, kanakinumabu, GKS lub tocilizumabu w aktywnym uogólnionym MIZS oraz unikania długoterminowej terapii GKS.	<b>100%</b>
<b>Objaśnienia skrótów:</b> ERA – zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. <i>enthesitis related arthritis</i> ), GKS – glikokortykosteroidy, ksLMPCh – konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TNF – czynnik martwicy nowotworów (z ang. <i>tumor necrosis factor</i> ).	

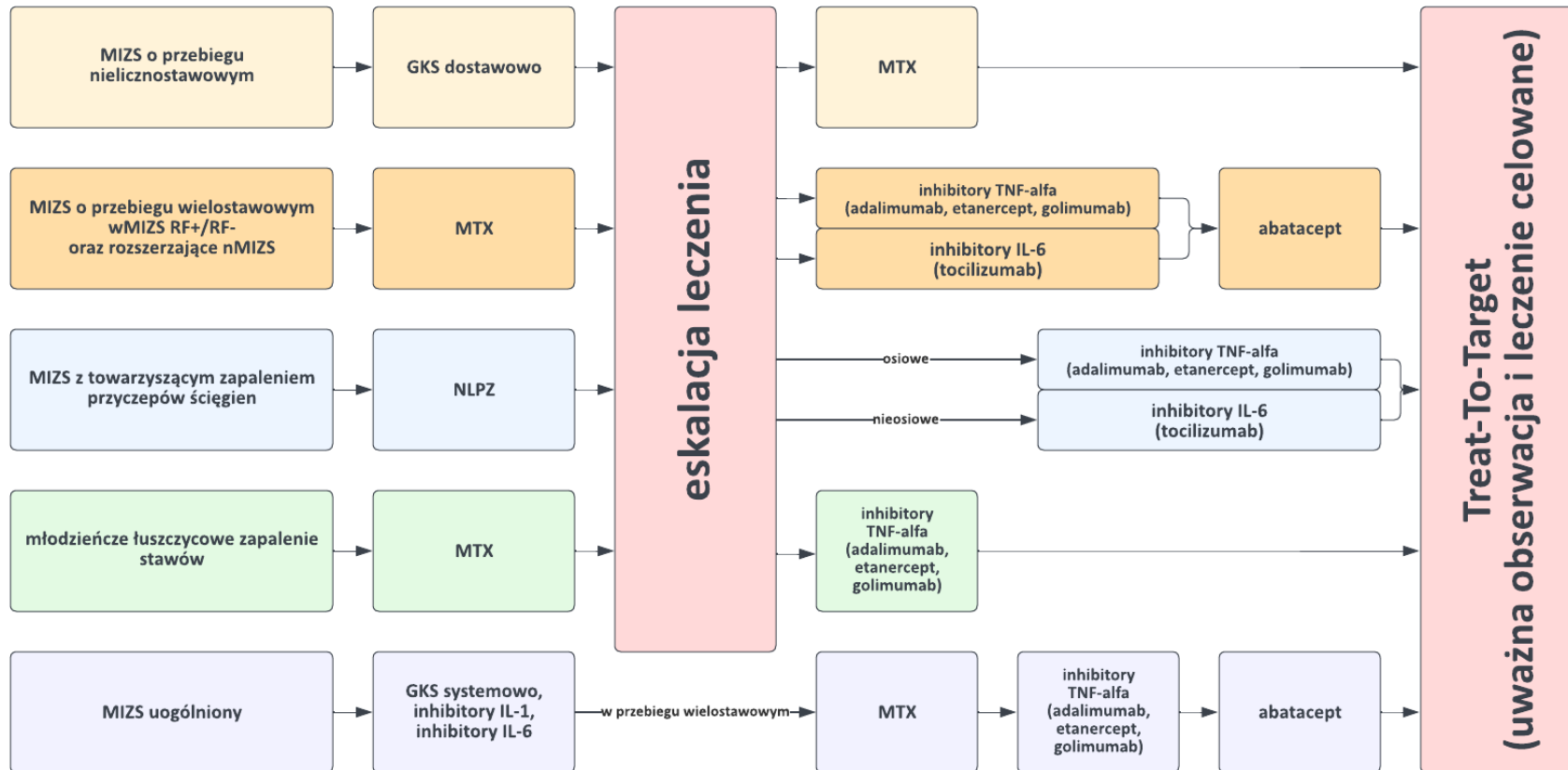
Rekomendowane farmakologiczne opcje terapeutyczne pierwszej i kolejnych linii przedstawiono na poniższym wykresie (GKJR 2022).

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Wykres 1. Podsumowanie wytycznych postępowania terapeutycznego w zależności od postaci i przebiegu MIZS (GKJR 2022).



**Objaśnienie symboli:** GKS – glikokortykosteroidy, IL – interleukina, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MTX – metotreksat, nMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku nielicznostawowym, RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*), MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TNF – czynnik martwicy nowotworów (z ang. *tumor necrosis factor*), wMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku wielostawowym.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### 2.10.1.5 American College of Rheumatology 2011-2021

Wytyczne praktyki klinicznej amerykańskiego towarzystwa *American College of Rheumatology* zostały opublikowane po raz pierwszy w 2011 roku, a w latach 2013, 2019 i 2021 częściowo zaktualizowane dla poszczególnych postaci MIZS i różnych zagadnień związanych z jego leczeniem. Poniższy opis ma stanowić syntezę kluczowych najbardziej aktualnych informacji zawartą we wszystkich tych dokumentach.

#### Podział na grupy terapeutyczne

Autorzy dokumentu przyznają, że nie oparli swoich zaleceń ściśle na klasyfikacji choroby według ILAR z 2001 roku, co uzasadniają tym, że istnieją znikome dowody na różnicowanie leczenia w rozbiciu na wszystkie z kategorii przedstawionych przez ILAR 2001, a ponadto w obliczu liczby rozważanych przez grupę zadaniową dowodów naukowych uwzględnienie wszystkich kategorii dla każdego z nich czyniłoby liczbę potencjalnych scenariuszy zbyt liczną do opanowania (*ACR 2011*).

W miejsce klasyfikacji ILAR na potrzeby wytycznych zaproponowano 5 „grup terapeutycznych” (z ang. *treatment groups*) celem zwięzłego przedstawienia procesu podejmowania decyzji klinicznych w ramach leczenia MIZS. Autorzy podkreślają, że szczególnym wyzwaniem okazała się być kategoria MIZS o początku uogólnionym, z uwagi na multum możliwych manifestacji klinicznych tej postaci. Z tego powodu postanowiono wyszczególnić osobne rekomendacje dla chorych z uMIZS z zapaleniem stawów oraz dla chorych z objawami ogólnymi. W przypadku równoczesnego występowania obydwu manifestacji, należy zastosować zalecenia wystosowane dla obydwu z tych grup (*ACR 2011*). Grupy terapeutyczne, wraz z ich odpowiednikami według klasyfikacji *ILAR 2001* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Grupy terapeutyczne zaproponowane przez *ACR 2011* i ich odpowiedniki według klasyfikacji *ILAR 2001* (*ACR 2011*).

grupa terapeutyczna ( <i>ACR 2011</i> )	postacie MIZS ( <i>ILAR 2001</i> )	uwagi
pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\leq 4$ stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przetrwałe nMIZS</li> <li>▪ młZS, MIZS ERA, lub nie-różnicowane MIZS, w którego przebiegu rozwinęło się aktywne zapalenie w <math>\leq 4</math> stawach łącznie przez czas trwania choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy obecnie posiadają zapalenie <math>\leq 4</math> stawów, ale mają w wywiadzie epizod zapalenia <math>\geq 5</math> stawów nie zaliczają się do tej kategorii</li> <li>▪ pacjenci z uMIZS lub z aktywnym zapaleniem stawu krzyżowo-biodrowego są rozpatrywani jako osobne kategorie</li> </ul>
pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\geq 5$ stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozszerzające nMIZS</li> <li>▪ wMIZS RF+/RF-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci nie muszą mieć aktywnego zapalenia <math>\geq 5</math> stawów w momencie włączania do grupy, wystarczy aktywne zapalenie <math>\geq 5</math> stawów w wywiadzie</li> </ul>

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

grupa terapeutyczna (ACR 2011)	postacie MIZS (ILAR 2001)	uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>młZS, MIZS ERA, lub niezróżnicowane MIZS, w którego przebiegu rozwinęło się aktywne zapalenie w <math>\geq 5</math> stawach łącznie przez czas trwania choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z uMIZS lub z aktywnym zapaleniem stawu krzyżowo-biodrowego są rozpatrywani jako osobne kategorie</li> </ul>
pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie postacie z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych dostrzegalnym klinicznie i w badaniach obrazowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewiduje się, że grupa ta będzie zawierać głównie pacjentów sklasyfikowanych wg ILAR 2001 jako MIZS ERA lub młZS, ale może zawierać pacjentów niezależnie od postaci</li> </ul>
pacjenci z uMIZS z aktywnymi objawami ogólnymi (ale bez aktywnego zapalenia stawów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>uMIZS z aktywną gorączką, niezależnie od innych objawów ogólnych, ale bez aktywnego zapalenia stawów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przykładem pacjenta należącego do tej grupy byłby chory którego zapalenie stawów ustąpiło po włączeniu NLPZ, ale dalej utrzymuje się u niego gorączka</li> </ul>
pacjenci z uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów (ale bez aktywnych objawów ogólnych)	<ul style="list-style-type: none"> <li>uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów, ale bez aktywnych objawów ogólnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przykładem pacjenta należącego do tej grupy byłby chory którego gorączka ustąpiła po włączeniu NLPZ, ale dalej utrzymuje się u niego zapalenie stawów</li> </ul>

**Objaśnienie skrótów:** ACR – American College of Rheumatology, ILAR – International League of Associations for Rheumatology, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MIZS ERA – MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis related arthritis*), młZS – młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, nMIZS – MIZS o początku nie-licznostawowym, RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*), SpA – spondyloartropatia, uMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

### Czynniki złej prognozy

Autorzy wytycznych, w oparciu o przegląd literatury i własne doświadczenie kliniczne, wskazali czynniki złej prognozy choroby, związane z gorszymi punktami końcowymi pacjentów, u których one występują. Obecność czynników złej prognozy ma wpływ na zalecenia dotyczące leczenia (ACR 2011), a także jest warunkiem włączenia pacjentów do niektórych schematów programu lekowego B.33. (MZ 30/08/2023). Czynniki wyodrębniono w oparciu o opisane powyżej 5 grup terapeutycznych i zostały zestawione w poniższej Tabeli Tabela 7. w rozdziale 2.5 Rokowanie.

### Poziom aktywności choroby

Postępowanie terapeutyczne zależy także od poziomu aktywności choroby, o którym stwierdza się, w zależności od grupy terapeutycznej, na podstawie kryteriów liczby zajętych stawów (definiowanych jako obrzęk stawów niespowodowany deformacjami lub stawy z ograniczeniem ruchomości i bolesnością lub tkliwością), laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego (OB i/lub CRP), całościowej oceny samopoczucia chorego dokonywanej przez lekarza (PhGA, z ang. *physician global assessment of overall*

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

*well-being*) oraz rodzica/pacjenta (PaGA, z ang. *parent/patient global assessment of overall well-being*) wyrażonych na 10 stopniowych skalach, badania fizykalnego oraz występowania czynnej gorączki (definiowanej jako gorączki przypisywanej uogólnionemu zapaleniu stawów). Wyróżniono trzy poziomy aktywności choroby – niski, umiarkowany i wysoki. Nie rozważano pacjentów z nieaktywną postacią choroby. Towarzystwo zastrzega, że przedstawione poniżej poziomy aktywności choroby są subiektywne i nie są ściśle oparte o dowody naukowe (ACR 2011).

Tabela 16. Poziomy aktywności choroby (ACR 2011).

grupa terapeutyczna (ACR 2011)	poziom aktywności choroby		
	niski	umiarkowany	wysoki
<b>pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia ≤4 stawów</b>	(konieczne spełnienie 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie ≤1 stawu</li> <li>▪ OB/CRP w normie</li> <li>▪ PhGA &lt;3</li> <li>▪ PaGA &lt;2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spełnienie &lt;4 kryteriów niskiej aktywności choroby lub &lt;3 kryteriów wysokiej aktywności choroby</li> </ul>	(konieczne spełnienie ≥3) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie ≥2 stawów</li> <li>▪ OB/CRP &gt;2 GGN</li> <li>▪ PhGA ≥7</li> <li>▪ PaGA ≥4</li> </ul>
<b>pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia ≥5 stawów</b>	(konieczne spełnienie 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie ≤4 stawów</li> <li>▪ OB/CRP w normie</li> <li>▪ PhGA &lt;4</li> <li>▪ PaGA &lt;2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spełnienie &lt;4 kryteriów niskiej aktywności choroby lub &lt;3 kryteriów wysokiej aktywności choroby</li> </ul>	(konieczne spełnienie ≥3) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie ≥8 stawów</li> <li>▪ OB/CRP &gt;2 GGN</li> <li>▪ PhGA ≥7</li> <li>▪ PaGA ≥5</li> </ul>
<b>pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych</b>	(konieczne spełnienie 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgięcie pleców (skłon do przodu) w normie</li> <li>▪ OB/CRP w normie</li> <li>▪ PhGA &lt;4</li> <li>▪ PaGA &lt;2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spełnienie &lt;4 kryteriów niskiej aktywności choroby lub &lt;2 kryteriów wysokiej aktywności choroby</li> </ul>	(konieczne spełnienie ≥2) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OB/CRP &gt;2 GGN</li> <li>▪ PhGA ≥7</li> <li>▪ PaGA ≥4</li> </ul>
<b>pacjenci z uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów (ale bez aktywnych objawów ogólnych)</b>	(konieczne spełnienie 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie ≤4 stawów</li> <li>▪ OB/CRP w normie</li> <li>▪ PhGA &lt;4</li> <li>▪ PaGA &lt;2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spełnienie &lt;4 kryteriów niskiej aktywności choroby lub &lt;3 kryteriów wysokiej aktywności choroby</li> </ul>	(konieczne spełnienie ≥3) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zajęcie ≥8 stawów</li> <li>▪ OB/CRP &gt;2 GGN</li> <li>▪ PhGA ≥7</li> <li>▪ PaGA ≥5</li> </ul>
<b>pacjenci z uMIZS z aktywnymi objawami ogólnymi (ale bez aktywnego zapalenia stawów)</b>	Podział na dwa poziomy aktywności: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z czynną gorączką i PhGA &lt;7</li> <li>▪ z czynną gorączką i objawami ogólnymi świadczącymi o wysokiej aktywności choroby przekładającymi się na PhGA ≥7.</li> </ul>		

**Objaśnienie skrótów:** ACR – *American College of Rheumatology*, CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C-reactive protein*), GGN – górna granica normy, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, nMIZS – MIZS o początku nielicznostawowym, OB – Odczyn Biernackiego, PaGA – całościowa ocena samopoczucia chorego dokonywana przez rodzica/pacjenta wyrażona w skali 0-10 (z ang. *parent/patient global assessment of overall well-being*), PhGA – całościowa ocena samopoczucia chorego dokonywana przez lekarza wyrażona w skali 0-10 (z ang. *physician global assessment of overall well-being*), uMIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym.

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Farmakoterapia

W wytycznych zaleca się stosowanie wszystkich grup leków używanych typowo w leczeniu MIZS – NLPZ, GKS, ksLMPCh oraz bLMPCh. NLPZ mogą być uwzględnione w każdym schemacie terapeutycznym jako leczenie pomocnicze, niezależnie od grupy terapeutycznej, stosowanej terapii czy poziomu aktywności choroby. Iniekcje dostawowe GKS (heksacetonidu triamcynolonu, z uwagi na jego wysoką skuteczność, poziom A) są zalecane u wszystkich chorych z aktywnym zapaleniem stawów niezależnie od przynależności do grupy terapeutycznej ani otrzymywanej terapii (poziom C). Dostawowe podanie GKS powinno skutkować poprawą kliniczną trwającą  $\geq 4$  miesiące (poziom A) i może być powtarzane jeśli przynosi taki skutek (poziom B). Krótsza odpowiedź może wskazywać na potrzebę eskalacji terapii systemowej. Przez „inicjowanie nowej terapii” u pacjentów będących już w jakiejś terapii rozumie się zarówno dodanie nowego terapeutyku do poprzedniej terapii, jak i zmianę poprzedniego na nowy, poza przypadkiem otrzymywania bLMPCh, gdzie zawsze oznacza to zmianę jednego bLMPCh na inny, z uwagi na częstą liczbę powikłań infekcyjnych wynikającą ze stosowania skojarzenia dwóch lub więcej bLMPCh zaobserwowaną wśród dorosłej populacji leczonych z powodu RZS. U pacjentów otrzymujących MTX i wykazujących przynajmniej częściową odpowiedź na jego działanie, przy włączaniu inhibitora TNF- $\alpha$  (ETA lub ADA) zaleca się kontynuację leczenia MTX (poziom B). Autorom nie udało się dojść do konsensusu co do kontynuowania lub odstąpienia od terapii MTX podczas włączania inhibitorów TNF- $\alpha$  (ETA lub ADA) w przypadku słabej odpowiedzi na MTX. Nie kwestionowano kontynuacji MTX w przypadku włączania infliksymabu z uwagi na uznawany potencjał MTX do zmniejszenia częstości wytwarzania przeciwciał neutralizujących przeciwko infliksymabowi. Po uwzględnieniu powyższych założeń, zaproponowano ścieżki decyzyjne dla każdej z 5 grup terapeutycznych, uwzględniając obecnie przyjmowane leczenie, aktywność choroby i czynniki złej prognozy. Eskalacji leczenia należy dokonywać po spełnieniu konkretnych kryteriów w przypisanym im czasie. W przypadku braku ich spełnienia, należy pozostać przy ostatnim spełnionym szczeblu terapii i w razie potrzeby uzupełnić go leczeniem NLPZ lub iniekcjami dostawowymi z GKS. Schematy postępowania w kluczowych populacjach przedstawiono i opisano poniżej (ACR 2011).

## Pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\leq 4$ stawów

Postępowanie w przypadku pacjentów z wywiadem w kierunku zapalenia  $\leq 4$  stawów z niską aktywnością choroby bez czynników złej prognozy i przykurczy rozpoczyna się od NLPZ w monoterapii (poziom B). W przypadku braku remisji choroby w przeciągu 2 miesięcy podawania NLPZ należy eskalować terapię.

### Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Iniekcje dostawowe GKS (niezależnie od innych otrzymywanych terapii) są rekomendowane wszystkim pacjentom niezależnie od poziomu aktywności choroby, czynników złej prognozy lub występowania przykurczy (poziom C). Iniekcje powinny być wykonywane przy zastosowaniu heksacetonidu triamcynolonu (poziom A) i powinny przynieść poprawę kliniczną zapalenia stawów na  $\geq 4$  miesiące (poziom A), natomiast krótszy czas odpowiedzi na leczenie wskazuje na konieczność eskalacji terapii systemowej. W przypadku uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej, iniekcje można powtarzać (poziom B). Pacjentom z wysokim poziomem aktywności choroby i obecnymi czynnikami złej prognozy rekomenduje się zaczynać terapię bezpośrednio od MTX (poziom C). U chorych u których po początkowych zastrzykach utrzymuje się wysoki poziom aktywności choroby lub umiarkowany poziom aktywności wraz z występowaniem czynników złej prognozy należy eskalować terapię do MTX (poziom C). U chorych u których mimo powtarzanych iniekcji GKS utrzymuje się umiarkowana aktywność choroby lub niska aktywność choroby wraz z występowaniem czynników złej prognozy należy eskalować terapię do MTX (poziom C). U chorych z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien z = umiarkowanym lub wysokim poziomem aktywności choroby rekomenduje się włączenie SSA zamiast MTX (poziom B). U pacjentów z czynnikami złej prognozy oraz z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby pomimo otrzymywania iniekcji GKS i.a. oraz MTX w najwyższej tolerowanej dawce zaleca się włączenie inhibitorów TNF- $\alpha$  (poziom C). Włączenie inhibitorów TNF- $\alpha$  rekomendowane jest także u pacjentów z wysoką aktywnością choroby bez czynników złej prognozy pomimo leczenia MTX i GKS i.a. przez 6 miesięcy (poziom C). Także w przypadku chorych z ERA otrzymujących SSA nie otrzymujących wcześniej MTX, jeśli aktywność choroby pozostaje umiarkowana lub wysoka pomimo terapii SSA i GKS i.a., zaleca się włączenie inhibitora TNF- $\alpha$  (poziom C). Zastosowanie ABA przed inhibitorami TNF- $\alpha$ , monoterapii hydroksychlorochiną, leflunomidu i skojarzeń csLMPCh zostało uznane za niepewne lub niewskazane. Główne zasady postępowanie podsumowano poniżej, na Wykresie Wykres 2. (ACR 2011).

### Pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\leq 4$ stawów – aktualizacja

W 2021 roku, w ramach co dwuletniej planowej aktualizacji wytycznych, ACR opublikowało nowe zalecenia dotyczące leczenia chorych z MIZS o przebiegu nielicznostawowym, zdefiniowanym jako MIZS obejmującym  $\leq 4$  stawy bez objawów ogólnych, co może obejmować chorych z różnymi postaciami MIZS według klasyfikacji ILAR 2001. Wśród możliwych do zastosowania bLMPCh wymieniono: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab, anakinra, kanakinumab, zaznaczając, że żaden z nich nie jest środkiem preferowanym (ACR 2021). Rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 17. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z nMIZS (ACR 2021).

Kategoria	Treść zalecenia	Pewność dowodu
NLPZ	Warunkowo rekomenduje się czasową terapię NLPZ jako element terapii początkowej.	bardzo niska
GKS	Silnie rekomenduje się GKS i.a. jako element terapii początkowej	bardzo niska
	Silnie rekomenduje się heksacetonid triamcynolonu jako preferowany lek stosowany w iniekcjach dostawowych.	niska
ksLMPCh	Warunkowo rekomenduje się niestosowanie doustnych GKS jako elementu terapii początkowej.	niska
	Silnie rekomenduje się włączenie ksLMPCh w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ i/lub GKS i.a. Silnie rekomenduje się MTX zamiast LEF, SSA i HCQ (w tej kolejności).	niska (MTX), bardzo niska (LEF, SSA, HCQ)
bLMPCh	Silnie rekomenduje się włączenie bLMPCh w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji NLPZ i/lub GKS i.a. i $\geq 1$ ksLMPCh. Żaden bLMPCh nie jest preferowany nad inny bLMPCh.	bardzo niska
czynniki złej prognozy	Warunkowo rekomenduje się uwzględnienie czynników złej prognozy takich jak zajęcie stawów skokowych, nadgarstków, bioder, stawów krzyżowo-biodrowych i/lub skroniowo-żuchwowych, obecności choroby erozyjnej, zapalenia przyczepów ścięgniowych, opóźnienia w postawieniu diagnozy, podniesionych wartości wskaźników stanu zapalnego, symetryczność choroby w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.	bardzo niska
narzędzia pomiaru aktywności choroby	Warunkowo rekomenduje się wykorzystywanie wystandaryzowanych narzędzi pomiaru aktywności choroby w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, szczególnie celem ułatwienia leczenia do celu (z ang. <i>treat-to-target</i> ).	bardzo niska

**Objaśnienie skrótów:** bLMPCh – biologiczny LMPCh, GKS – glikokortykosteroidy, HCQ – hydroksychlorochina, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), ksLMPCh – konwencjonalny syntetyczny LMPCh, LEF – leflunomid, LMPCh – lek modyfikujący przebieg choroby, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, nMIZS – MIZS o przebiegu nie-licznostawowym. SSA – sulfasalazyna

### Pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\geq 5$ stawów

U chorych z wywiadem w kierunku zapalenia  $\geq 5$  stawów nie ma pewności co do słuszności stosowania NLPZ w monoterapii. W przypadku utrzymywania się aktywnego zapalenia stawów nie jest zalecane kontynuowanie monoterapii NLPZ powyżej 2 miesięcy, niezależnie od występowania czynników złej prognozy (poziom C). MTX jest rekomendowany jako lek z wyboru dla chorych z wysoką aktywnością choroby prognozy oraz u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby i czynnikami złej prognozy (poziom B). W przypadku zastosowania monoterapii NLPZ, zaleca się eskalację terapii do MTX po 1 miesiącu u chorych z niską aktywnością choroby i czynnikami złej prognozy (poziom B) oraz po 1-2 miesiącach u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby bez czynników złej prognozy (poziom B). Z uwagi na większe doświadczenie pracy z MTX towarzystwo rekomendowało stosowanie MTX zamiast LEF. Jednakże, włączenie LEF jako leku pierwszego rzutu zostało zarekomendowane w przypadku chorych z wysoką aktywnością choroby i czynnikami złej prognozy (poziom B). LEF był także rekomendowany

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



u pacjentów po krótkiej terapii NLPZ z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby bez czynników złej prognozy oraz z umiarkowaną aktywnością choroby z czynnikami złej prognozy. (poziom B). Włączenie inhibitorów TNF- $\alpha$  zalecono u chorych z wysoką lub umiarkowaną aktywnością choroby pomimo otrzymywania MTX lub LEF od 3 miesięcy w maksymalnych tolerowanych dawkach (poziom C). Zmianę na inhibitor TNF- $\alpha$  rekomenduje się także u chorych z czynnikami złej prognozy i wysoką aktywnością choroby pomimo otrzymywania ABA od 3 miesięcy lub, niezależnie od czynników złej prognozy, z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby pomimo terapii ABA od 6 miesięcy (poziom D). Włączenie ABA rekomenduje się u chorych z wysoką aktywnością choroby pomimo terapii inhibitorem TNF- $\alpha$  od 4 miesięcy, lub z czynnikami złej prognozy i umiarkowaną aktywnością choroby pomimo terapii inhibitorem TNF- $\alpha$  od 4 miesięcy (poziom B). ABA rekomenduje się też u chorych, którzy otrzymywali już  $\geq 1$  inhibitor TNF- $\alpha$ , ale dalej utrzymuje się u nich umiarkowana lub wysoka aktywność choroby (niezależnie od czynników złej prognozy), albo niska aktywność choroby u chorych z czynnikami złej prognozy (poziom B). U chorych leczonych wcześniej sekwencyjnie inhibitorem TNF- $\alpha$  oraz ABA, w przypadku utrzymywania się wysokiej aktywności choroby niezależnie od występowania czynników złej prognozy oraz u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby i czynnikami złej prognozy rekomenduje się rytuksymab (RIT), (poziom C), szczególnie u chorych z dodatkowym czynnikiem reumatoidalnym. Zastosowanie anakinry, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny i skojarzeń kSLMPCh zostało uznane za niepewne lub niewskazane. Główne zasady postępowania podsumowano na Wykresie Wykres 3. (ACR 2011).

### Pacjenci mający wywiad w kierunku zapalenia $\geq 5$ stawów – aktualizacja

W 2019 roku, w świetle nowych badań naukowych, ACR wydało aktualizację rekomendacji dotyczącą populacji chorych z MIZS o przebiegu wielostawowym, definiowanej jako chorych z diagnozą MIZS i wywiadem w kierunku zapalenia  $\geq 5$  stawów. Do tej populacji mogą zaliczać się chorzy z diagnozą wMIZS RF+ i RF-, nMIZS w formie rozszerzającej, MIZS ERA, mŁZS oraz z nieodróżnionym zapaleniem stawów. Jako czynniki ryzyka tej grupy wymieniono: obecność czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, oraz uszkodzenie stawów. Aktywność choroby rozpatrywano w dwóch kategoriach w oparciu o kliniczną skalę cJADAS-10 opartą o 10 stawów (z ang. *clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints*) – niska aktywność choroby (cJADAS-10  $\leq 2,5$  i czynne zapalenie  $\geq 1$  stawu) oraz umiarkowana/wysoka aktywność choroby (cJADAS-10  $> 2,5$ ) (ACR 2019). Wśród możliwych do zastosowania bLMPCh wymieniono: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rytuksymab. Rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Tabela 18. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z wMIZS (ACR 2019).

Kategoria	Treść zalecenia	Siła dowodu
NLPZ	NLPZ są warunkowo rekomendowane jako terapia wspomagająca.	bardzo niska
ksLMPCh	MTX jest warunkowo rekomendowany zamiast LEF.	umiarkowana
	MTX jest warunkowo rekomendowany zamiast SSA.	bardzo niska
GKS	Podskórna droga podania MTX jest warunkowo rekomendowana zamiast drogi doustnej.	bardzo niska
	GKS i.a. są warunkowo rekomendowane jako terapia wspomagająca.	bardzo niska
	Do iniekcji dostawowych <b>silnie</b> rekomenduje się stosowanie heksacetonidu triamcynolonu zamiast acetonidu triamcynolonu.	umiarkowana
	Terapia pomostowa doustnymi GKS ograniczona czasowo (<3 mies.) jest warunkowo rekomendowana podczas rozpoczynania lub eskalacji terapii u pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby. Terapia pomostowa może być najbardziej przydatna w przypadku ograniczeń ruchomości i/lub występowania istotnych objawów.	bardzo niska
	Warunkowo rekomenduje się nie stosowania terapii pomostowej GKS ograniczonej czasowo (<3 miesięcy) u chorych z niską aktywnością choroby	bardzo niska
	Silnie rekomenduje się nie stosowania przewlekle GKS w niskich dawkach, niezależnie od czynników ryzyka ani aktywności choroby	bardzo niska
bLMPCh	Terapia skojarzona bLMPCh (ETA, ADA, GOL, ABA, TOC) + ksLMPCh jest warunkowo rekomendowana zamiast monoterapii bLMPCh	bardzo niska (ETA, GOL), niska (ABA, TOC), umiarkowana (ADA)
	Terapia skojarzona bLMPCh + ksLMPCh jest <b>silnie</b> rekomendowana w przypadku infliksymabu	niska
terapię niefarmakologiczne	U dzieci z ryzykiem wystąpienia ograniczeń funkcjonalnych, warunkowo zaleca się fizjoterapię.	niska
	U dzieci z ryzykiem wystąpienia ograniczeń funkcjonalnych, warunkowo zaleca się terapię zajęciową.	bardzo niska
rozpoczynanie terapii	U wszystkich pacjentów zaleca się rozpoczynanie terapii od ksLMPCh zamiast od monoterapii NLPZ.	umiarkowana
	U wszystkich pacjentów zaleca się rozpoczynanie terapii od MTX zamiast od potrójnej terapii LMPCh (MTX+SSA+HCQ).	niska
	U pacjentów bez czynników ryzyka zaleca się rozpoczynanie terapii od ksLMPCh zamiast od bLMPCh.	niska
	U pacjentów bez czynników ryzyka zaleca się rozpoczynanie terapii od ksLMPCh zamiast od bLMPCh, z zastrzeżeniem, że istnieją sytuacje kliniczne w których zasadne jest rozpoczęcie terapii od bLMPCh (zajęcie stawów wysokiego ryzyka, wysoka aktywność choroby, chorzy uznani za będących obciążonych dużym ryzykiem uszkodzenia stawów).	niska
kontynuacja terapii (niska aktywność choroby)	U pacjentów otrzymujących ksLMPCh i/lub bLMPCh: Eskalacja terapii jest warunkowo rekomendowana zamiast braku eskalacji terapii. Przykładami eskalacji terapii mogą być: GKS i.a., optymalizacja dawki bLMPCh,	bardzo niska

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kategoria	Treść zalecenia	Siła dowodu
	czasowe dołączenie MTX, o ile jeszcze nie zastosowano, włączenie lub zmiana bLMPCh na inny.	
kontynuacja terapii (umiarkowana lub wysoka aktywność choroby)	U pacjentów otrzymujących ksLMPCh w monoterapii – warunkowo rekomenduje się dołączenie bLMPCh do otrzymywanego ksLMPCh zamiast zmiany na inny ksLMPCh	niska
	U pacjentów otrzymujących ksLMPCh w monoterapii – warunkowo rekomenduje się dołączenie bLMPCh do otrzymywanego ksLMPCh zamiast zmiany na potrójną terapię LMPCh (MTX+SSA+HCQ).	niska
	U pacjentów otrzymujących pierwszy inhibitor TNF- $\alpha$ (z lub bez ksLMPCh) – warunkowo rekomenduje się zmianę na inny bLMPCh niebędący inhibitorem TNF- $\alpha$ (TOC lub ABA) zamiast zmiany na inny inhibitor TNF- $\alpha$ . Zmiana na inny inhibitor TNF- $\alpha$ może być korzystne u pacjentów z dobrą początkową odpowiedzią na pierwszy inhibitor TNF- $\alpha$ .	bardzo niska
	U pacjentów otrzymujących drugi bLMPCh – warunkowo rekomenduje się zastosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ , ABA, TOC (w zależności od otrzymywanych wcześniej bLMPCh) zamiast RIT.	bardzo niska

**Objaśnienie skrótów:** ABA – abatacept, ADA – adalimumab, bLMPCh – biologiczny LMPCh, ETA – etanercept, GKS – glikokortykosteroidy, GOL – golimumab, HCQ – hydroksychlorochina, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), ksLMPCh – konwencjonalny syntetyczny LMPCh, LEF – leflunomid, LMPCh – lek modyfikujący przebieg choroby, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, RIT – rytuksymab, SSA – sulfasalazyna, TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (z ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), TOC – tocilizumab, wMIZS – MIZS o przebiegu wielostawowym.

### Pacjenci z MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych

U dzieci i młodzieży z MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zaleca się NLPZ [siła dowodu: bardzo niska]. U dzieci i młodzieży z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie inhibitorów TNF zamiast metotreksatu lub sulfasalazyny [siła dowodu: niska]. Terapia pomostowa doustnymi GKS ograniczona czasowo (<3 mies.) jest warunkowo rekomendowana podczas rozpoczynania lub eskalacji terapii; może być ona najbardziej użyteczna w warunkach dużej aktywności choroby, ograniczonej ruchomości i/lub znacznych objawów [siła dowodu: bardzo niska] (ACR 2019).

### Pacjenci z MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka

U dzieci i młodzieży z MIZS i kontrolowanym zapaleniem błony naczyniowej oka silnie zaleca się zmniejszanie lub odstawianie miejscowych GKS oraz monitorowanie okulistyczne w ciągu 1 miesiąca po każdej zmianie miejscowego GKS. W przypadku pacjentów z ustabilizowanym leczeniem zaleca się monitorowanie nie rzadziej niż co 3 miesiące (ACR 2019a).

U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka warunkowo zaleca się stosowanie 1% octanu prednizolonu. W tej grupie pacjentów warunkowo

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

zaleca się dodanie lub zwiększenie dawek miejscowych GKS w celu osiągnięcia krótkotrwałej kontroli, zamiast rozpoczęcia leczenia systemowego (ACR 2019a).

U dzieci i młodzieży z MIZS i przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, które nadal przyjmują 1–2 kropli/dzień 1% octanu prednizolonu (lub równoważnika) warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia ogólnoustrojowego, w celu stopniowego zmniejszenia dawki miejscowych GKS. Jeśli pacjent wciąż wymaga 1–2 kropli/dzień 1% octanu prednizolonu (lub równoważnika) i stosowania ogólnoustrojowych GKS przez okres 3 miesięcy warunkowo zaleca się zmianę lub zwiększenia dawki leczenia systemowego (ACR 2019a).

U dzieci i młodzieży z MIZS, u których rozwinęły się nowe ogniska aktywności przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka pomimo otrzymywanego w stabilnym dawkowaniu leczenia systemowego zaleca się zastosowanie miejscowych GKS przed zmianą/zwiększeniem dawkowania leczenia ogólnoustrojowego (ACR 2019a).

W przypadku dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem błony naczyniowej oka, które rozpoczynają leczenie systemowe warunkowo rekomenduje się podanie MTX s.c. zamiast MTX p.o. Rozpoczynając leczenie inhibitorami TNF warunkowo rekomenduje się podanie przeciwciał monoklonalnych (ADA, INF) zamiast etanerceptu. W przypadku pacjentów z ciężkim, aktywnym przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka i powikłaniami utrudniającymi widzenie warunkowo zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia od przeciwciał monoklonalnych będących inhibitorami TNF i MTX, zamiast MTX w monoterapii. W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie przeciwciałem monoklonalnym będącym inhibitorami TNF w standardowym dawkowaniu warunkowo zaleca się zwiększenie dawki i/lub częstości podawania ponad dawki rekomendowane w leczeniu MIZS. W przypadku niepowodzenia takiego postępowania zaleca się warunkowo zmianę na inne przeciwciało monoklonalne będące inhibitorami TNF zamiast zmiany na lek biologiczny innej klasy. W przypadku niepowodzenia leczenia MTX i dwoma przeciwciałami monoklonalnymi będącymi inhibitorami TNF stosowanymi w dawce i/lub częstości podawania ponad dawki rekomendowane w leczeniu MIZS warunkowo zaleca się zastosowanie abatacept lub tocilizumabu lub mykofenolanu lub leflunomidu lub cyklosporyny (ACR 2019a).

### Pacjenci z MIZS o początku uogólnionym

Dobór ścieżki terapeutycznej u chorych z MIZS o początku uogólnionym zależy od tego, czy występują u nich w danym momencie objawy systemowe, cechy zapalenia stawów, czy też obydwie te składowe

#### Xeljanz (tofacetyninib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

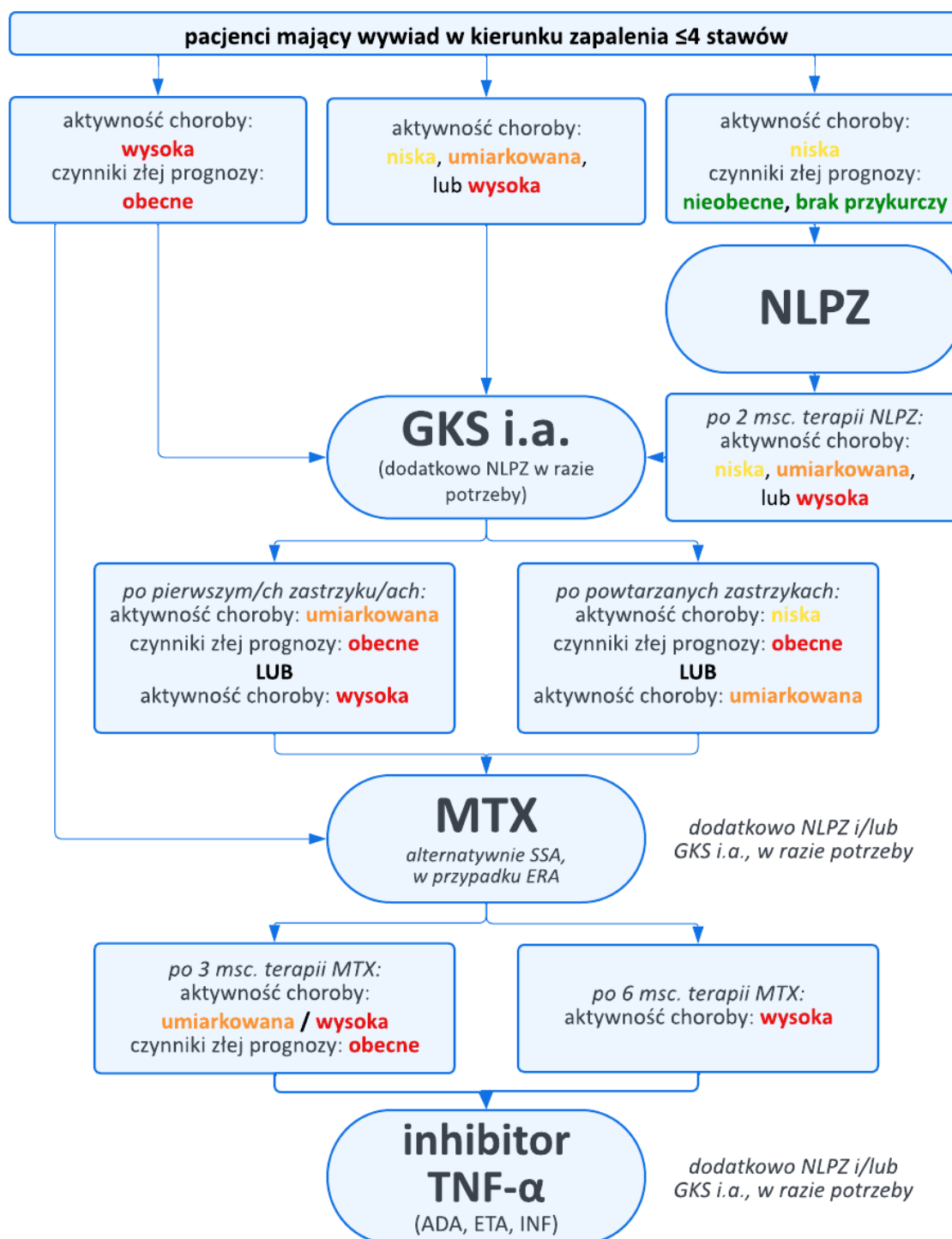
---

(ACR 2011). Z uwagi na fakt, że chorzy z uMIZS nie należą do wnioskowanej populacji, odstąpiono od pełnego opisu wytycznych dotyczących tej postaci choroby. Główne zasady postępowania terapeutycznego u chorych z UMIZS z aktywnymi objawami ogólnymi prezentuje Wykres 4., natomiast z aktywnym zapaleniem stawów na Wykres 5.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 2. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów mających wywiad w kierunku zapalenia  $\leq 4$  stawów (ACR 2011).

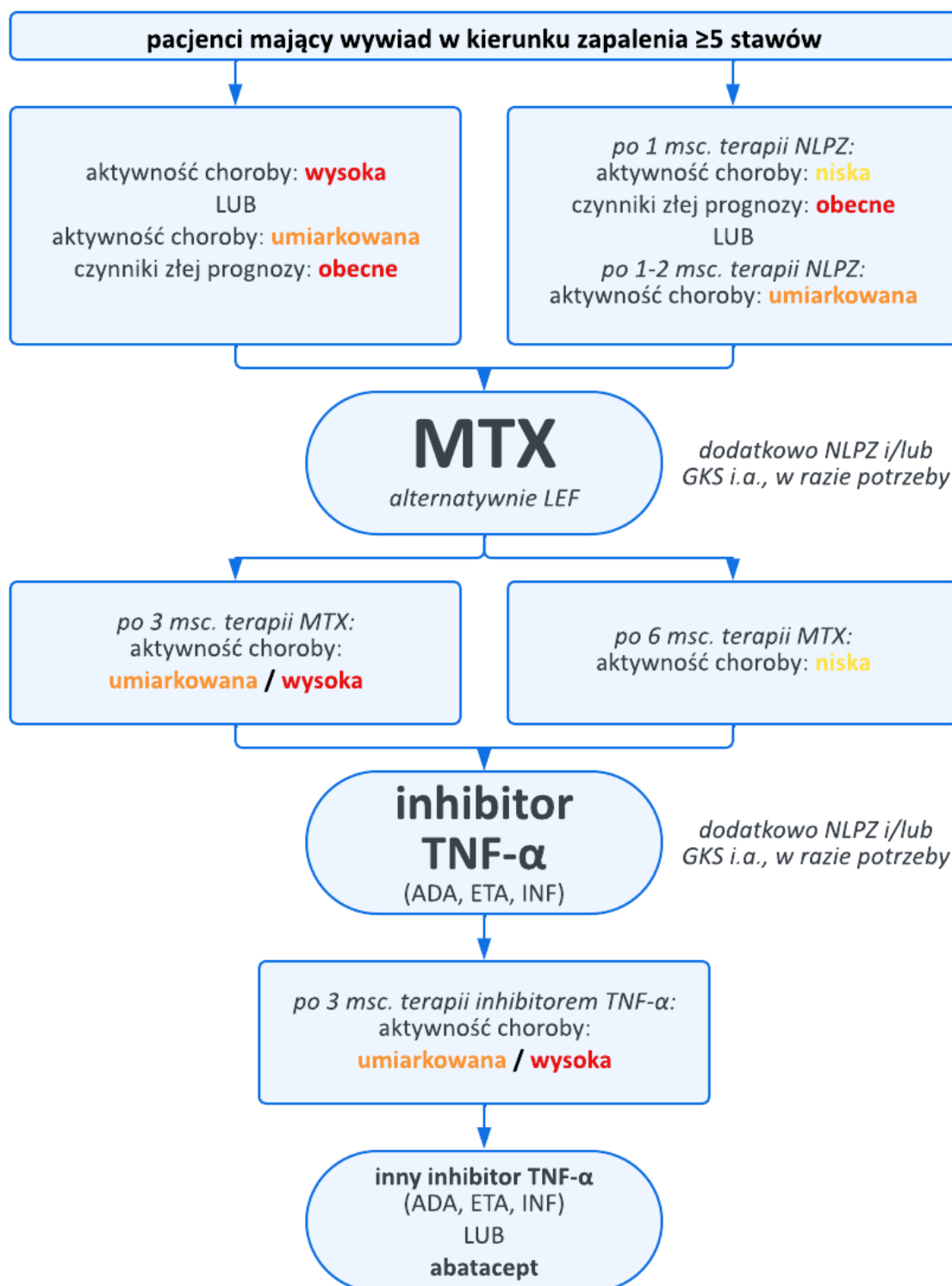


**Objaśnienie skrótów:** ADA – adalimumab, ERA – zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis-related arthritis*), ETA – etanercept, GKS – glikokortykosteroidy, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), INF – infliksymabu, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSA – sulfasalazyna, TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (z ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 3. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów mających wywiad w kierunku zapalenia  $\geq 5$  stawów (ACR 2011).

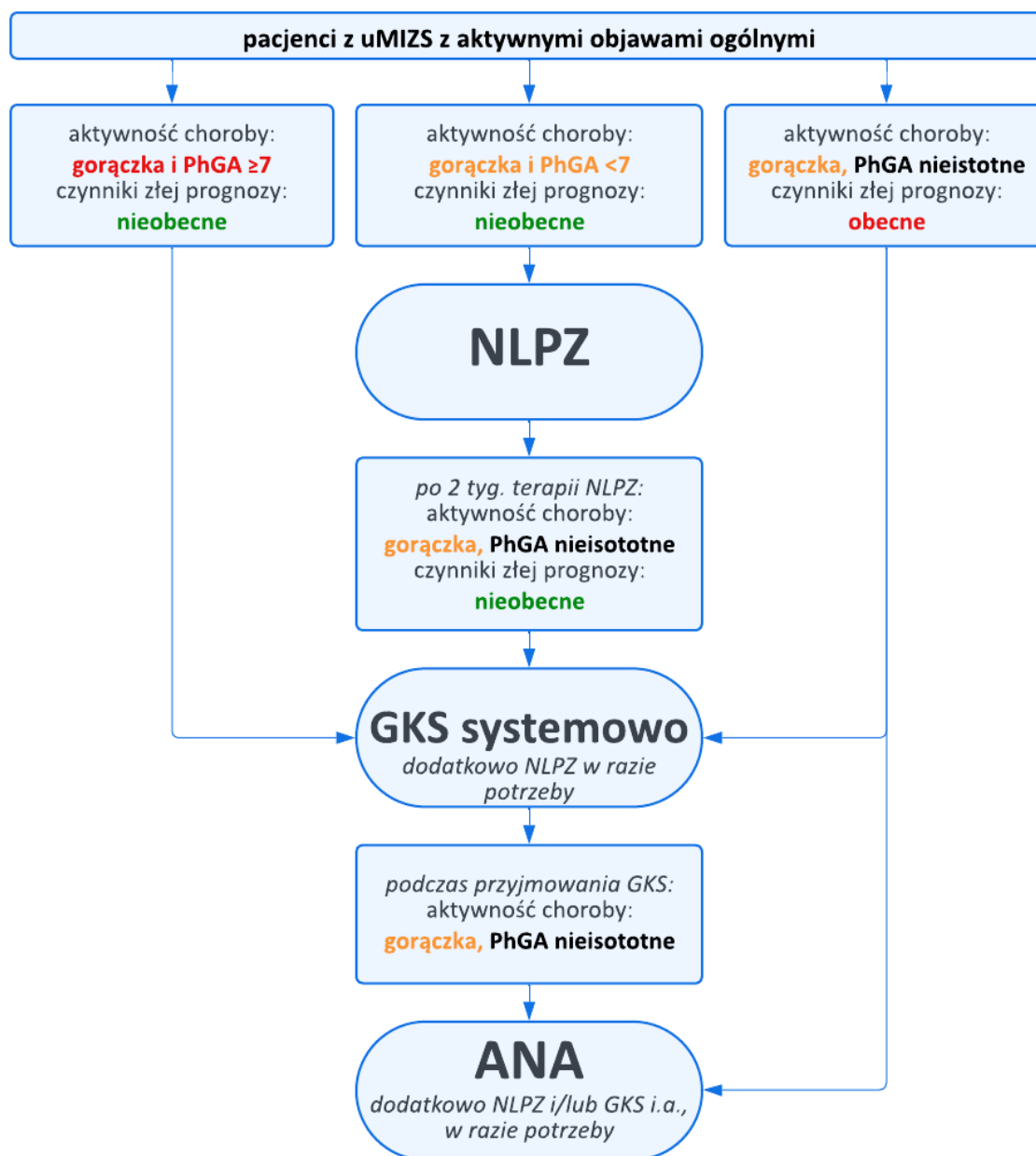


**Objaśnienie skrótów:** ADA – adalimumab, ETA – etanercept, GKS – glikokortykosteroidy, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), INF – inflik-symabu, LEF – leflunomid, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (z ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 4. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów z uMIZS z aktywnymi objawami ogólnymi (ACR 2011).

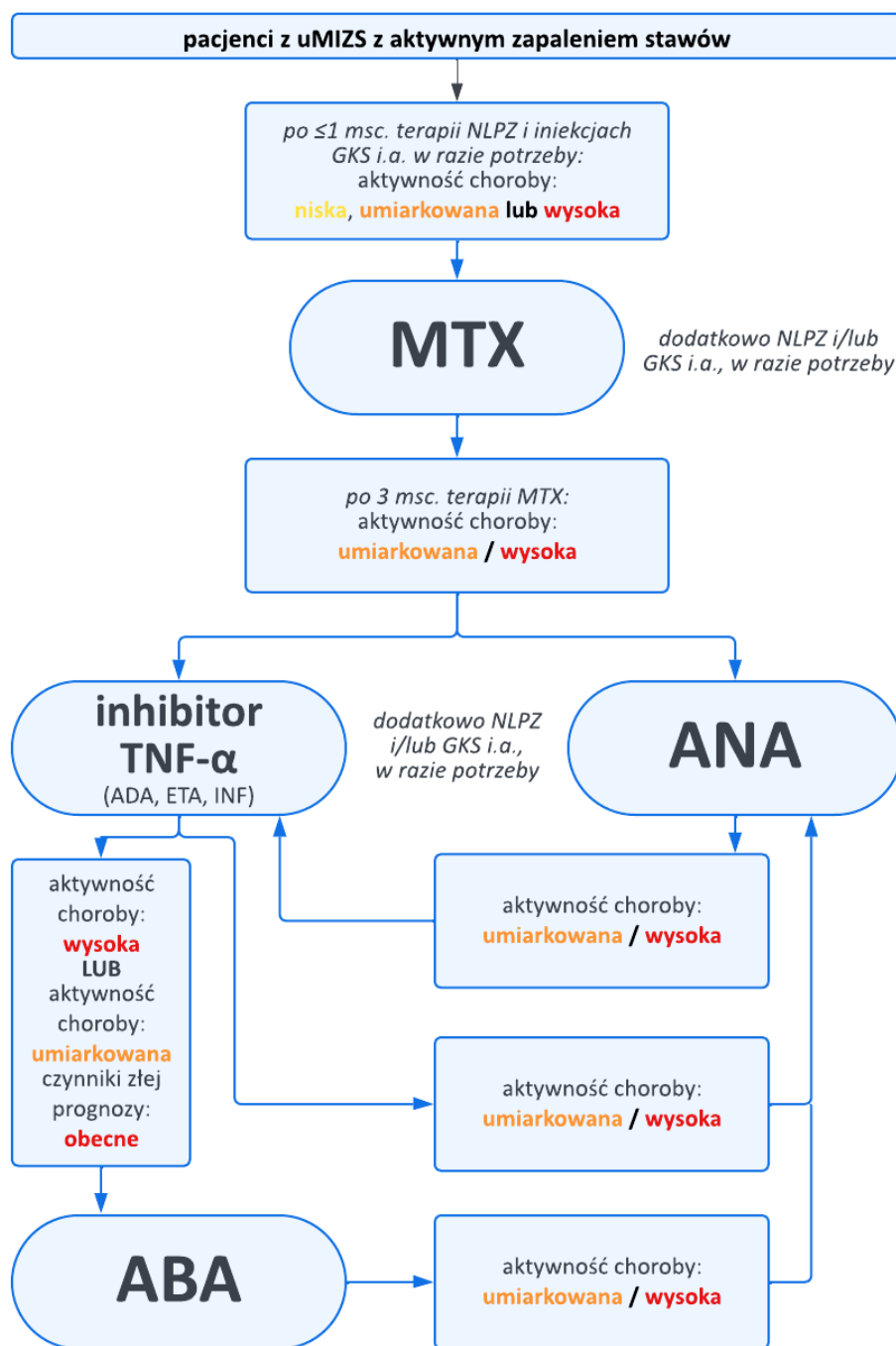


**Objaśnienie skrótów:** ANA – anakinra, GKS – glikokortykosteroidy, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, PhGA – całościowa ocena samopoczucia chorego dokonywana przez lekarza wyrażona w skali 0-10 (z ang. *physician global assessment of overall well-being*), uMIZS – MIZS o początku uogólnionym.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 5. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów z uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów (ACR 2011).



**Objaśnienie skrótów:** ABA – abatacept, ADA – adalimumab, ANA – anakinra, ETA – etanercept, GKS – glikokortykosteroidy, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), INF – infliksymab, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MTX – metotreksat. NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, uMIZS – MIZS o początku uogólnionym.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



### 2.10.1.6 Portuguese Society of Ophthalmology

Eksperti *Portuguese Society of Ophthalmology* opublikowali w 2022 r. konsensus dotyczący rozpoznawania i leczenia pacjentów pediatrycznych z MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka. W pierwszej linii leczenia zaleca się zastosowanie miejscowe kortykosteroidów o wysokiej mocy, początkowo stosowanych w wysokiej dawce, a następnie stopniowo zmniejszanej (np. 1% prednizolon lub 0,1% deksametazon) [poziom zgodności 8,90], a u pacjentów z aktywnością zapalną można rozważyć dodanie cykloplegików [poziom zgodności 8,19]. W złożonych przypadkach należy uwzględnić leczenie steroidami systemowymi [poziom zgodności 8,74], jednak nie należy traktować tej terapii jako leczenie odpowiednie dla wszystkich chorych oraz nie należy wydłużać ich stosowania z uwagi na prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych [poziom zgodności 8,81]. U dzieci z niewystarczającą/nieodpowiednią odpowiedzią na miejscowe steroidy i/lub u których występują istotne powikłania strukturalne należy niezwłocznie rozpocząć leczenie immunosupresyjne [poziom zgodności 8,71]. MTX należy stosować jako pierwszą linię terapii u pacjentów opornych na miejscowo stosowane steroidy i/lub u pacjentów z istotnymi zmianami strukturalnymi, regularnie monitorując ich pod kątem działań niepożądanych [poziom zgodności 8,65]. U dzieci opornych na MTX lub z niewystarczającą/nieodpowiednią odpowiedzią na MTX należy rozpocząć od inhibitora TNF [poziom zgodności 8,55], przy czym ADA jest opcją pierwszego wyboru [poziom zgodności 8,71]. Podczas eskalacji leczenia ADA należy kontynuować leczenie MTX [poziom zgodności 8,65], a pacjenci leczeni długoterminowo kombinacją tych dwóch leków powinni być objęci monitorowaniem przez reumatologa dziecięcego [poziom zgodności 8,90]. U dzieci z MZIS z ZBNO nie należy stosować ETA [poziom zgodności 8,71]. W przypadku podejrzenia wtórnego niepowodzenia leczenia ADA (jeśli nie ma optymalnej kontroli stanu zapalnego lub gdy w celu opanowania nawracającego/uporczywego ZBNO konieczne są wielokrotne podania miejscowych steroidów), należy oznaczyć stężenie ADA w surowicy i sprawdzić obecność przeciwciał neutralizujących i należy zmienić strategię leczenia [poziom zgodności 8,35]. W przypadku braku kontroli choroby podczas terapii ADA z MTX należy rozważyć zmianę terapii na INF, TOC, ABA lub RIT [poziom zgodności 8,52]. Zmniejszenie dawek/zaprzestanie immunosupresji można rozważyć po 2-letnim okresie nieaktywności ZBNO. Sterydy okołocorne/doszklistkowe należy brać pod uwagę jedynie w przypadkach MIZS z ZBNO opornych na zoptymalizowane leczenie ogólnoustrojowe i/lub z powikłaniami zagrażającymi wzrokowi [poziom zgodności 8,29] (PSO 2022).

#### Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### 2.10.1.7 *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)*

W 2019 r. opublikowano konsensus ekspertów *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* (CARRA) dotyczący rozpoznawania i leczenia pacjentów z MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka. W przypadku pacjentów niestosujących wcześniej leczenia steroidami właściwe jest zastosowanie MTX, zarówno w formie p.o. jak i s.c., w dawce 0,5-1 mg/kg/tydzień do dawki maksymalnej 30 mg/tydzień. Zaleca się ocenę wyników leczenia MTX po okresie 3 miesięcznej terapii, a w przypadku pacjentów z niepowodzeniem zastosowania MTX po tym okresie zmianę terapii na inhibitory TNF (przeciwciała monoklonalne: ADA lub IFN). W przypadku pacjentów stosujących MTX p.o. alternatywnie dopuszcza się również możliwość zmiany na MTX s.c.. Pacjentów, u których doszło do powstania nowych ognisk zapalenia błony naczyniowej oka podczas leczenia MTX należy traktować jak osoby po niepowodzeniu terapii i zastosować u nich inhibitory TNF. Leczenie inhibitorami TNF może być również rozpoczęte u pacjentów niestosujących uprzednio MTX, jeśli choroba nie jest kontrolowana i jej przebieg jest ciężki (np. występują powikłania strukturalne oka wynikające z zapalenia błony naczyniowej oka lub powikłania miejscowej terapii steroidowej w chwili zgłoszenia się do lekarza). W takiej sytuacji zaleca się jednocześnie rozpoczęcie podawania MTX, p.o. lub s.c. (CARRA 2019).

### 2.10.1.8 *International Task Force 2018*

W 2018 roku pod przewodnictwem Angelo Ravelli zostały wydane wytyczne międzynarodowej grupy zadaniowej (z ang. *international task force*), złożonej z reumatologów pediatrycznych z różnych krajów Europy i Ameryki Północnej skupiające się na tematyce „leczenia do celu” (z ang. *treat to target*, T2T). W dokumencie zwraca się uwagę, że w wyniku istotnych zmian w leczeniu MIZS jakie zaszły w przeciągu ostatnich dwóch dekad – wcześniejszego włączania MTX, rozpowszechnienia podawania GKS i.v. oraz dostępności bLMPCh – cel jakim jest remisja, albo przynajmniej minimalna aktywność choroby, stał się osiągalny dla większości, o ile nie wszystkich, dzieci z MIZS. Całkowite ustąpienie choroby jest uznawane za idealny cel terapeutyczny, ponieważ osiągnięcie go wiąże się z mniejszą liczbą i nasileniem powikłań stawowych i pozastawowych, oraz wiążącą się z nimi niepełnosprawnością. Rozwojowi możliwości terapeutycznych towarzyszył rozwój i walidacja wystandaryzowanych metod oceny aktywności choroby używanych w badaniach naukowych i praktyce klinicznej, takich jak pediatryczna skala JIA/ACR (JIA/ACR Pedi), definicje choroby nieaktywnej klinicznie (CID, z ang. *clinically inactive disease*) oraz niskiej (lub minimalnej) aktywności choroby (LDA, z ang. *low disease activity*), a także skala JADAS (z ang. *Juvenile*

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

*Arthritis Disease Activity Score*). Ustalono punkty odcięcia wyników w skali JADAS korespondujące z poziomami CID, LDA a także umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby (*ITF 2018*).

Badania na dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) wykazały, że punkty końcowe pacjentów są lepsze, gdy celuje się w niską aktywność choroby za pomocą częstej modyfikacji terapii w oparciu o mierzalne wskaźniki, niezależnie od zastosowanej opcji terapeutycznej. Te obserwacje sugerują, że ścisła kontrola ukierunkowana na remisję jest ważniejsza niż poszczególne leki wykorzystane w leczeniu RZS. Paradigmat wyraźnego zdefiniowania celu leczenia i stosowania ścisłej kontroli oraz niezbędnych modyfikacji terapii celem osiągnięcia celu został włączony do zaleceń „leczenia do celu” dla RZS, osiowych i obwodowych spondyloartropatii, w tym ŁZS, toczenia rumieniowatego układuowego (SLE) oraz dny moczanowej. Panuje powszechna zgoda, że remisja choroby powinna być nadrzędnym celem terapii MIZS. Jednakże, koncept leczenia do celu nie jest jeszcze rutynowo stosowany w praktyce klinicznej reumatologii pediatricznej. Z tego powodu utworzono wspomnianą wyżej grupę zadaniową, celem omówienia niniejszego zagadnienia i osiągnięcia konsensusu na temat strategii leczenia do celu w MIZS, w oparciu o przegląd systematyczny literatury. Ostatecznie grupa zgodziła się co do 6 założeń nadrzędnych (z ang. *overarching principles*) i 8 zaleceń przedstawionych w poniższej tabeli (*ITF 2018*).

Tabela 19. Założenia nadrzędne oraz zalecenia opublikowane przez ITF 2018.

Treść	Siła konsensusu <sup>1</sup>	Siła dowodu <sup>2</sup>	Siła rekomendacji <sup>3</sup>	Poziom zgody <sup>4</sup> (średnia ± SD)
<b>Założenia nadrzędne</b>				
A. Cele terapii i strategia terapeutyczna powinny być oparte o wspólną decyzję rodziców/pacjenta oraz zespołu opieki reumatologii pediatricznej.	90			9,8±0,5
B. MIZS to heterogenna grupa chorób wymagająca różnych metod leczenia.	100			10
C. Celami leczenia pacjentów z MIZS jest: kontrola objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, unikanie chorób współistniejących i toksyczności leków, optymalizacja funkcjonowania, wzrostu, rozwoju, jakości życia i partycypacji społecznej pacjentów.	100			10
D. Wygaszenie stanu zapalnego jest kluczowe do osiągnięcia tych celów.	100			9,8±0,5
E. Powinno się unikać długotrwałego użycia glikokortykosteroidów podawanych systemowo celem osiągnięcia tych celów.	100			9,8±0,5
F. Leczenie do celu, poprzez regularną ocenę aktywności choroby i dostosowywanie do niej terapii, jest istotne w osiągnięciu tych celów.	100			10

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Treść	Siła konsensusu <sup>1</sup>	Siła dowodu <sup>2</sup>	Siła rekomendacji <sup>3</sup>	Poziom zgody <sup>4</sup> (średnia ± SD)
<b>Zalecenia</b>				
1. Głównym celem leczenia pacjentów z MIZS jest remisja kliniczna, co oznacza ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych wynikających z zapalnej aktywności choroby, w tym jej pozastawowych manifestacji.	85	2b	C	9,7±0,5
2. Alternatywnym celem leczenia może być minimalna (lub niska) aktywność choroby, szczególnie u pacjentów z chorobą występującą od długiego czasu.	97	2c	B	9,7±0,6
3. Ustalenie celu leczenia, doboru narzędzi do jego osiągnięcia i decyzji terapeutycznych powinno być oparte o indywidualne cechy pacjenta i uzgodnione z rodzicami/pacjentem.	100	5	D	9,7±0,6
4. Aktywność choroby powinna być regularnie oceniana i dokumentowana przy użyciu zwalidowanych i kompleksowych narzędzi.	100	2c	C	9,8±0,5
5. Częstość oceny zależy od postaci MIZS, poziomu aktywności choroby oraz obecności manifestacji pozastawowych. Może to oznaczać ocenę cotygodniową, jak w przypadku uMIZS z czynnymi objawami systemowymi; raz na 1-3 miesiące u pacjentów z wysoką/umiarkowaną aktywnością choroby; lub rzadszą, w przypadku utrwalonej remisji klinicznej.	93	5	C	9,6±0,7
6. U wszystkich pacjentów w przeciągu 3 miesięcy powinno się osiągnąć ≤50% poprawę w zakresie aktywności choroby, a w przeciągu 6 miesięcy powinien zostać osiągnięty cel leczenia. U pacjentów z uMIZS z czynnymi objawami systemowymi ustąpienie gorączki powinno nastąpić do ≤1 tygodnia.	93	2b	B	9,2±0,9
7. Leczenie powinno być modyfikowane aż do osiągnięcia celu leczenia.	100	2b	C	9,7±1,0
8. Po osiągnięciu celu leczenia, powinno się go podtrzymywać. Powinno się monitorować pacjenta aby zapewnić utrzymanie celu.	100	2b	C	9,9±0,3

**Objaśnienie skrótów i symboli:** <sup>1</sup> procent pozytywnych głosów uzyskanych na konferencji w Monachium, na której dokonywano konsensusu; <sup>2</sup> siła dowodu (z ang. *level of evidence*) w oparciu o Oxford Evidence-Based Medicine categorization; <sup>3</sup> siła rekomendacji (z ang. *strength of recommendation*) w oparciu o Oxford Evidence-Based Medicine categorization; <sup>4</sup> po konferencji w Monachium, na której dokonywano konsensusu, wszystkich uczestników poproszono o wyrażenie swojego poziomu zgody z prezentowanymi twierdzeniami w skali 0-10, gdzie 0 oznaczało całkowity brak zgody, a 10 całkowitą zgodę. MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, uMIZS – MIZS o początku uogólnionym, SD – odchylenie standardowe (z ang. *standard deviation*).

Opisywane powyżej wytyczne dotyczą zatem jedynie sposobu prowadzenia leczenia do celu, bez konkretnych zaleceń co do wyboru farmakoterapii.

### 2.10.1.9 Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe 2018

Zgodnie z konsensusem ekspertów *Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe* (SHARE) opublikowanym w 2018 roku pierwszą linię leczenia pacjentów z MIZS z zapaleniem błony

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

naczyniowej oka stanowią miejscowe GKS (octan prednizolonu lub deksametazon) [poziom dowodów: 4; siła dowodów: D; konsensus: 100%]. Nie wykazano by stosowanie miejscowych lub systemowych NLPZ przyniosło oczekiwane rezultaty, jednak można je rozważać jako opcje dodatkowe [poziom dowodów: 3; siła dowodów: C; konsensus: 92%]. W przypadku gdy na pierwszej wizycie dostrzeżenie się czynniki złego rokowania leczenie należy rozpoczynać od systemowych GKS [poziom dowodów: 2A; siła dowodów: -; konsensus: 100%]. W pozostałych przypadkach systemowe GKS są zalecane jeśli nie osiągnięto odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach leczenia miejscowego lub po zmniejszeniu dawki miejscowych GKS objawy nawracają [poziom dowodów: 2B; siła dowodów: B; konsensus: 100%]. Lekiem pierwszego wyboru jako systemowy GKS jest MTX [poziom dowodów: 4; siła dowodów: D; konsensus: 100%]. W przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji zaleca się zmianę na bLMPCh [poziom dowodów: 3; siła dowodów: C; konsensus: 92%]. Zaleca się zastosowanie inhibitorów TNF (ADA > INF > GOL) [poziom dowodów: 3; siła dowodów: C; konsensus: 100%]. W oparciu o dostępne dowody naukowe, nie należy rozważać etanerceptu [poziom dowodów: 1B; siła dowodów: A; konsensus: 100%]. Eksperci uważają, że zmiana terapii w obrębie anty-TNF może być korzystna u pacjentów z opornością na leczenie anty-TNF w pierwszej linii, pomimo iż dowody na skuteczność takiego postępowania pochodzą z serii przypadków lub kohort początkowych [poziom dowodów: 3; siła dowodów: C; konsensus: 100%]. W przypadku braku skuteczności leczenia należy rozważyć badanie w kierunku przeciwciał antylekowych oraz minimalnego stężenia leku – jeśli wynik na obecność przeciwciał antylekowych jest ujemny, ale minimalne stężenia leku niskie należy rozważyć zwiększenie dawki lub skrócenie odstępów między podaniami [poziom dowodów: 4; siła dowodów: D; konsensus: 100%]. Potencjalnymi opcjami terapeutycznymi w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie anty-TNF są tocilizumab, rytuksymab i abatacept [poziom dowodów: 3; siła dowodów: C; konsensus: 100%] (*SHARE 2018*).

### 2.10.1.10 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W analizowanych wytycznych rekomendacje dotyczące wyboru farmakoterapii były przedstawione w wytycznych niemieckich (*GKJR 2022*) i amerykańskich (*ACR 2011, ACR 2019, ACR 2021*), natomiast wytyczne Międzynarodowej Grupy Zadaniowej skupiały się na zasadności i strategii prowadzenia leczenia do celu (z ang. *treatment to target*). Proponowane leczenie było uzależnione przede wszystkim od przebiegu choroby, a także od jej aktywności i występowania czynników ryzyka.

#### Xeljanz (tofacetyninib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W przypadku MIZS o przebiegu wielostawowym, odpowiadającego różnym postaciom choroby według klasyfikacji *ILAR 2021* (m.in. MIZS o początku wielostawowym RF+ i RF- oraz rozszerzające MIZS o początku nielicznostawowym) rekomenduje się:

- jako I linię terapii:
  - MTX w monoterapii (*GKJR 2022, ACR 2019*),
  - MTX + bLMPCh (ADA, ABA, TOC, ETA, INF, GOL), (*ACR 2019* – w szczególnych sytuacjach klinicznych);
- jako II linię terapii:
  - MTX ± bLMPCh (*GKJR 2022, ACR 2021*):
    - ADA, ETA, GOL, TOC (*GKJR 2022, ACR 2019*),
    - ABA, INF (*ACR 2019*);
- jako kolejne linie terapii:
  - MTX ± inny bLMPCh (*GKJR 2022, ACR 2021*):
    - ABA, TOC (*GKJR 2022, ACR 2019*),
    - ADA, ETA, GOL, INF (*GKJR 2022, ACR 2019*);
- jako leczenie wspomagające:
  - NLPZ (*GKJR 2022, ACR 2019*),
  - GKS i.a. (*GKJR 2022, ACR 2019*),
  - GKS podawane systemowo (*GKJR 2022* – w okresie wysokiej aktywności choroby, *ACR 2019* – podczas inicjacji lub eskalacji leczenia w okresie umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby).

W przypadku MIZS o przebiegu nielicznostawowym, odpowiadającego różnym postaciom choroby według klasyfikacji *ILAR 2021* (m.in. przetrwałe MIZS o początku nielicznostawowym) rekomenduje się:

- jako I linię terapii:
  - GKS i.a ± NLPZ (*GKJR 2022, ACR 2021*);
- jako II linię terapii:
  - MTX (*GKJR 2022, ACR 2021*);
- jako kolejne linie terapii:
  - MTX ± bLMPCh (*GKJR 2022, ACR 2021*):
    - ADA, ETA, GOL, INF (*GKJR 2022, ACR 2021*),

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- INF, CER, ABA, TOC, ANA, KAN (ACR 2021);
- jako leczenie wspomagające:
  - NLPZ (GKJR 2022, ACR 2021),
  - GKS i.a. (GKJR 2022, ACR 2021),
  - GKS podawane systemowo (GKJR 2022 – w okresie wysokiej aktywności choroby).

U chorych z mŁZS ACR rekomenduje dobór terapii w zależności od przebiegu (wielostawowego lub nie-licznostawowego, patrz wyżej) choroby (ACR 2021, ACR 2019, ACR 2011). W związku z tym bezpośrednie rekomendacje w przypadku tej postaci choroby były zawarte jedynie w wytycznych niemieckich (GKJR 2022).

- jako I linię terapii:
  - MTX (GKJR 2022);
- jako II linię terapii:
  - MTX ± bLMPCh (GKJR 2022):
    - ADA, ETA, GOL (GKJR 2022);
- jako kolejne linie terapii:
  - leczenie do celu (z ang. *treatment to target*)
- jako leczenie wspomagające:
  - NLPZ (GKJR 2022),
  - GKS i.a. (GKJR 2022),
  - GKS podawane systemowo (GKJR 2022 – w okresie wysokiej aktywności choroby).

U chorych z MZIS ERA rekomenduje się jako I linię leczenia NLPZ (GKJR 2022, ACR 2019), a następnie ksLMPCh (GKJR 2022) lub bLMPCh (GKJR 2022, ACR 2019) zależności od lokalizacji stawów objętych zapaleniem. Zgodnie z zaleceniami GKJR 2022 w leczeniu można również zastosować MTX (z wyjątkiem izolowanego osiowego ERA) oraz sulfasalazynę lub inhibitory TNF-alfa (ADA, ETA, GOL) w przypadku postaci osiowej lub inhibitory IL-6 (TOC) w przypadku postaci nie osiowej (GKJR 2022). Ekspertzy ACR wskazują natomiast, że zamiast metotreksatu lub sulfasalazyny należy zastosować inhibitory TNF (ACR 2019).

U chorych z MZIS z zapaleniem błony naczyniowej oka zaleca się miejscowe GKS (ACR 2019a, CRA 2023, SNFMI 2023, PSO 2022, SHARE 2018), a w dalszej kolejności stosowanie terapii ogólnoustrojowymi GKS (MTX) (ACR 2019a, CRA 2023, SNFMI 2023, , PSO 2022, CARRA 2019, SHARE 2018) z/bez miejscowych GKS (ACR 2019a). W przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem MTX zaleca się inhibitory TNF

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

(*SNFMI 2023, PSO 2022, CARRA 2019, SHARE 2018*) lub tocilizumab (*CS 2023*). U chorych z ciężkim, aktywnym przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka i powikłaniami utrudniającymi widzenie warunkowo zaleca się skojarzenie przeciwciał monoklonalnych będących inhibitorami TNF (ADA, INF) i MTX (*ACR 2019a, PSO 2022, CRA 2023*). Wytyczne na ogół nie zalecają stosowania ETA w leczeniu MIZS z ZBNO (*CRA 2023, PSO 2022, SNFMI 2023, SHARE 2018*). W przypadku niepowodzenia leczenia anty-TNF zaleca się zastosowanie innego inhibitora TNF (*CRA 2023, , PSO 2022, SHARE 2018*) lub tocilizumabu (*SNFMI 2023, , PSO 2022, SHARE 2018*) lub interferonu (*SNFMI 2023*), a jeśli niepowodzenie wystąpiło po terapii MTX i dwoma anty-TNF zaleca się abatacept (*CRA 2023, ACR 2019a*) lub tocilizumab (*CRA 2023, ACR 2019a*).

Z uwagi na fakt, że uwzględnione wytyczne kliniczne zostały przygotowane/opublikowane po dacie rejestracji tofacytynibu ( i sekukinumabu) nie uwzględniają one terapii tymi lekami.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych: MIZS o przebiegu wielostawowym, nielicznostawowym, mŁZS i MIZS z ERA.

Postać choroby	Etap leczenia	GKJR 2022	ACR 2011-2021
<b>MIZS o przebiegu wielostawowym</b>	leczenie wspomagające	NLPZ [83%], GKS i.a. [100%], GKS systemowo (w okresie wysokiej aktywności choroby) [100%]	NLPZ <sup>1</sup> , GKS i.a. <sup>1</sup> . GKS systemowo (podczas inicjacji lub eskalacji leczenia w okresie umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby) <sup>1</sup>
	I linia terapii	MTX [96%]	przy braku czynników złej prognozy: MTX <sup>2</sup> ; w szczególnych sytuacjach klinicznych: MTX + bLMPCh (ADA, ABA, TOC, ETA, INF, GOL) <sup>2</sup>
	II linia terapii	bLMPCh (ADA, ETA, GOL [100%], TOC [82%])	MTX + (inny) bLMPCh <sup>2</sup> (ADA, ABA, TOC, ETA, INF, GOL)
	kolejne linie terapii	bLMPCh (ABA [87%], TOC [82%]), leczenie do celu	MTX + (inny) bLMPCh (ADA, ABA, TOC, ETA, INF, GOL)
<b>MIZS o przebiegu nielicznostawowym</b>	leczenie wspomagające	NLPZ [83%], GKS i.a. [100%], GKS systemowo (w okresie wysokiej aktywności choroby) [100%]	NLPZ, GKS i.a.
	I linia terapii	GKS i.a.	GKS i.a. + NLPZ
	II linia terapii	MTX [96%]	MTX
	kolejne linie terapii	leczenie do celu, bLMPCh (ADA, ETA, GOL) [100%]	bLMPCh (ADA, ETA, INF, GOL, CER, ABA, TOC, ANA, KAN)
<b>mŁZS</b>	leczenie wspomagające	NLPZ [83%], GKS i.a. [100%], GKS systemowo (w okresie wysokiej aktywności choroby) [100%]	
	I linia terapii	MTX [96%]	brak sprecyzowanych zaleceń dla tej postaci MIZS; leczenie uzależnione od przebiegu choroby - może być zastosowane leczenie według powyższych schematów
	II linia terapii	bLMPCh (ADA, ETA, GOL) [100%]	
	kolejne linie terapii	leczenie do celu	
<b>MIZS z ERA</b>	I linia terapii	NLPZ	NLPZ

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Postać choroby	Etap leczenia	GKJR 2022	ACR 2011-2021
MIZS z ZBNO	II linia terapii	ksLMPCh (sulfasalazyna)- lub bLMPCh (ADA, ETA, GOL – postać osiowa; TOC – postać nieosiowa)	bLMPCh (inhibitory TNF)
	kolejne linie terapii		
	I linia terapii		GKS miejscowe (krople z octanem prednizolonu)
	II linia terapii		GKS systemowe (MTX s.c.)
	kolejne linie terapii		bLMPCh (inhibitory TNF: ADA, INF)
			po niepowodzeniu leczenia 2 inhibitorami TNF + MTX: inne bLMPC (TOC, ABA) lub ksLMPCh (mykofenolan, leflunomid, cyklosporyna)

**Objaśnienie skrótów:** 1 – siła dowodu: bardzo niska; 2 – siła dowodu – niska; 3 – siła dowodu – umiarkowana; ABA – abatacept; ACR – American College of Rheumatology; ADA – adalimumab; ANA – anakinra; bLMPCh – biologiczny LMPCh; CER – certolizumab pegol; MIZS ERA – MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis related arthritis*), ETA – etanercept, GKJR – Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; GKS – glikokortykosteroidy, GOL – golimumab, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), INF – infliksymab, KAN – kanakinumab, LMPCh – lek modyfikujący przebieg choroby, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, mŁZS – młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów; MTX – metotreksat. NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TOC – tocilizumab; ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka (z ang. *uveitis*). W nawiasach kwadratowych zawarto siłę konsensusu wśród autorów GKJR 2022.

Tabela 21. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych: MIZS z ZBNO.

Postać choroby	Etap leczenia	CRA 2023	SNFMI 2023	CS 2023	ACR 2011-2021	CARRA 2019	SHARE 2018
MIZS z ZBNO	I linia terapii	GKS miejscowe (krople z octanem prednizolonu)	GKS miejscowe (deksametazon, octan prednizolonu lub fluorometolon)	-	GKS miejscowe (krople z octanem prednizolonu)	GKS systemowe (MTX) inhibitory TNF + MTX u pacjentów niestosujących uprzednio MTX, jeśli choroba nie jest kontrolowana i jej przebieg jest ciężki	GKS miejscowe (octan prednizolonu lub deksametazon) GKS systemowe u pacjentów z czynnikami złego rokowania
	II linia terapii	GKS systemowe (MTX)	GKS systemowe (MTX)	-	GKS systemowe (MTX s.c.)	bLMPCh (inhibitory TNF: ADA, INF)	GKS systemowe (MTX)

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Postać choroby	Etap leczenia	CRA 2023	SNFMI 2023	CS 2023	ACR 2011-2021	CARRA 2019	SHARE 2018
		bLMPCCh (inhibitory TNF będące przeciwciałami monoklonalnymi, ETA niezalecany)	bLMPCCh (inhibitory TNF: ADA, ETA niezalecany)	po niepowodzeniu leczenia z MTX: TOC	bLMPCCh (inhibitory TNF: ADA, INF)		bLMPCCh (inhibitory TNF: ADA > INF > GOL, ETA niezalecany))
	kolejne linie terapii	po niepowodzeniu leczenia 2 inhibitorami TNF + MTX: inne bLMPC (TOC, ABA)	po niepowodzeniu leczenia ≥1 inhibitorem TNF: inne bLMPC (TOC, INF)		po niepowodzeniu leczenia 2 inhibitorami TNF + MTX: inne bLMPC (TOC, ABA) lub ksLMPCCh (mykofenolan, leflunomid, cyklosporyna)		po niepowodzeniu leczenia ≥1 inhibitorem TNF: zmiana na inny inhibitor TNF lub inne bLMPC (TOC lub ABA lub rytuksymab)

**Objaśnienie skrótów:** 1 – siła dowodu: bardzo niska; 2 – siła dowodu – niska; 3 – siła dowodu – umiarkowana; ABA – abatacept; ACR – American College of Rheumatology; ADA – adalimumab; ANA – anakinra; bLMPCCh – biologiczny LMPCh; CER – certolizumab pegol; MIZS ERA – MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. *enthesitis related arthritis*), ETA – etanercept, GKJR – Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; GKS – glikokortykosteroidy, GOL – golimumab, i.a. – dostawowo (z łac. *intraarticularis*), INF – infliksymab, KAN – kanakinumab, LMPCh – lek modyfikujący przebieg choroby, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, mŁZS – młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów; MTX – metotreksat. NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TOC – tocilizumab; ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka (z ang. *uveitis*). W nawiasach kwadratowych zawarto siłę konsensusu wśród autorów *GKJR 2022*

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 2.10.2 Finansowanie leczenia MIZS w Polsce

Leczenie chorych na MIZS finansowane jest w ramach programu lekowego, oraz poza nim. Leczenie pierwszego rzutu oraz wspomagające finansowane jest z normalnych środków NFZ. W przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjentów włącza się do programu lekowego celem otrzymania leczenia biologicznego (MZ 30/08/2023).

### Leczenie finansowane w ramach programu lekowego

---

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia chorym na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów dedykowany jest program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” (załącznik B.33. do Obwieszczenia MZ 30/08/2023)”.

W ramach programu tego finansowanych jest szereg biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby o różnym mechanizmie działania:

- inhibitory TNF – adalimumab, etanercept;
- antagonistę receptora IL-1 – anakinra;
- antagonistę receptora IL-6 – tocilizumab;
- inhibitor IL-17A – sekukinumab.

Leki te są finansowane w leczeniu MIZS w zależności od występującej u chorych postaci choroby oraz ciężkości jej przebiegu. Poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie w załączniku 10.3.

Pierwszym koniecznym kryterium do włączenia pacjenta do programu jest uzyskanie 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. Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu. W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną. Kluczowe kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w obowiązującym programie lekowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia adalimumabem, etanerceptem, tocilizumabem, anakinrą i sekukinumabem w ramach programu lekowego (MZ 30/08/2023).

LEK [Nazwa handlowa]	Wiek	Kryteria szczegółowe
<b>ADALIMUMAB</b> [Amgevita, Hyrimoz, Idacio, Yulfyma]	≥2 r.ż.	<p>Pacjenci spełniający kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, lub</li> </ul>
<b>ETANERCEPT</b> [Enbrel, Erelzi]	≥4 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, lub</li> <li>MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów</li> </ul>
<b>TOCILIZUMAB</b> [RoActemra]	≥2 r.ż.	<p>Pacjenci spełniający kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza lub</li> <li>MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38oC, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</li> </ul>
<b>ANAKINRA</b> [Kineret]	>8 mies.ż.	<p>Pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, po poddaniu leczeniu co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 inhibitorami TNF-α oraz tocilizumabem</li> <li>tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w PL jest przeciwwskazane, ponieważ: wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą</li> </ul>

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

LEK [Nazwa handlowa]	Wiek	Kryteria szczegółowe
SEKUKINUMAB [Cosentyx]	≥6 r.ż.	<p>leku lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z PL).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania albo</li> <li>▪ zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.</li> </ul>

**Objaśnienie skrótów:** ACR – American College of Rheumatology; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C-reactive protein*); GKS – glikokortykosteroidy; ILAR - International League of Associations for Rheumatology; LMPCh – lek modyfikujący przebieg choroby, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MTX – metotreksat; OB – odczyn Biernackiego; PL – program lekowy; TNF – czynnik martwicy nowotworów (z ang. *tumor necrosis factor*); ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka;

Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF- $\alpha$  lub TOC i.v w ramach programu lekowego, u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku, 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 lekowego).

Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni SEK, TOC i.v. lub ANA w ramach hospitalizacji według Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Pacjenci z rozpoznaniem MIZS  $\geq 18$  rż. mogą być leczeni, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.

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

W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.

Kryteriami wykluczającymi z udziału w programie są:

- Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:
  - poprawę o  $\geq 30\%$  od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,
  - ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi.
- Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc).
- Niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) leczenia, a więc niez uzyskanie  $\geq 50\%$  poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w  $>1$  z poniższych parametrów:
  - liczba stawów z czynnym zapaleniem;
  - liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;
  - ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;
  - ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;
  - wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);
  - laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB lub CRP).
- Utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 6 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc).
- U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

określonych w pkt 1 ppkt 1a) i 1b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdym kolejnych 12 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc).

- Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.
- Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.
- Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL.
- Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.
- Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
- Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 3 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii nie jest możliwe.

Szczegółowe informacje na temat kryteriów włączenia oraz monitorowania programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.4.

## Leczenie finansowane poza ramami programu lekowego

W ramach leczenia pierwszego rzutu, a następnie leczenia wspomagającego, finansowaniem poza ramami programów lekowych objęte są leki z następujących grup:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- glikokortykosteroidy (podawane dostawowo i systemowo);

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



- konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby: azatiopryna, chlorochina, cyklosporyna, leflunomid, metotreksat, sulfasalazyna.

W tabeli poniżej zestawiono wskazania rejestracyjne i refundacyjne konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w leczeniu MIZS w ramach dostępu aptecznego w Polsce..

Tabela 23. Wskazania refundacyjne i rejestracyjne leków stosowanych w leczeniu MIZS.

Lek [Nazwa handlowa]	Wskazanie refundacyjne (MZ 30/08/2023)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
<b>AZATIOPTYNA</b> [Azathioprine VIS, Imuran]	▪ choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	▪ brak rejestracji w leczeniu MIZS
<b>CHLOROCHINA</b> [Arechin]	▪ choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	▪ brak rejestracji w leczeniu MIZS
<b>CYKLOSPORYNA</b> [Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral]	▪ choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	▪ brak rejestracji w leczeniu MIZS
<b>LEFLUNOMID</b> [Arava, Leflunomid Bluefish, Leflunomide medac, Leflunomide Sandoz, Leflunomide Zentiva]	▪ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	▪ brak rejestracji w leczeniu MIZS
<b>METOTREKSAT</b> [Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Methotrexat-Ebewe, Namaxir, Tullex],	▪ choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Namaxir, Tullex], ▪ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Methotrexat-Ebewe, Namaxir, Tullex]	▪ choroby autoimmunologiczne, np. RZS [Methothrexat-Ebewe] ▪ wielostawowa postać ciężkiego, czynnego MIZS, jeżeli odpowiedź NLPZ jest niewystarczająca [Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Namaxir, Tullex]
<b>SULFASALAZYNA</b> [Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka]	▪ choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	▪ brak rejestracji w leczeniu MIZS

**Objaśnienie skrótów:** ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – European Medicines Agency; MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych.

Poziom finansowania poszczególnych leków z grupy konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg opisano w załączniku 10.3.

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 2.11 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (z ang. *unmet needs*)

Opisane powyżej kwestie wskazują, że MIZS to choroba, w której mimo znaczących postępów w leczeniu przez ostatnie lata dalej potrzebne są alternatywne opcje terapeutyczne, oparte o inne mechanizmy działania czy sposoby podania. Choć tofacytynib to pierwszy inhibitor JAK zarejestrowany w leczeniu MIZS, to jest on już od wielu lat powszechnie stosowany w innych chorobach reumatologicznych, takich jak RZS, ŁZS czy WZJG u dorosłych przynosząc ulgę w chorobie wielu pacjentom. Tofacytynib wykazuje się innym mechanizmem działania od pozostałych finansowanych w Polsce leków biologicznych poprzez modulowanie wielu cytokin prozapalnych zamiast celowania w pojedynczą cytokinę lub receptor. Zahamowanie cytokin prozapalnych prowadzi do modulacji odpowiedzi zapalnej i immunologicznej organizmu. Dostęp do terapii o różnych punktach uchwytu zwiększa możliwość na znalezienie skutecznego leczenia i powinien stanowić ważną **potrzebę zdrowotną** w każdej grupie chorych.

W przeciwieństwie do innych leków biologicznych stosowanych w programie B.33. tofacytynib podawany jest w postaci doustnej, a nie w formie podskórnej lub dożylniej, wymagających bolesnego wkłucia. Dostępne są dwie formy – tabletki lub syropu o smaku winogronowym, będące znacznie bardziej atrakcyjne dla dziecka niż zastrzyki, których dzieci często się boją. Kluczową zaletą takiej formy podaży leku jest też fakt, że mógłby on być podawany bezpośrednio przez rodzica, a w uzasadnionych przypadkach, nawet przez samego chorego. Samodzielna administracja leku zminimalizowałaby potrzebę kontaktu z personelem medycznym związaną z podaniem leku a także związane z tym obciążenie pacjenta (np. absencja w szkole), opiekunów (np. absencja w pracy związana z opieką nad dzieckiem), a także całego systemu zdrowotnego (np. zmniejszenie kosztów związanych z potrzebą hospitalizacji celem podania leku). Ograniczenie wizyt w szpitalu, ilekroć to możliwe jest także korzystne z punktu widzenia epidemiologicznego, szczególnie dostrzegalnego podczas pandemii COVID-19, ale aktualnego także i po niej. Refundacja tofacytynibu odpowiedziałaby na **niezaspokojoną potrzebę medyczną** pacjentów, jaką jest przyjazna dla dzieci forma podania leku mniej obciążająca pacjenta oraz system opieki zdrowotnej niż obecnie dostępne alternatywy.

Program lekowy B.33. w swoim obecnym brzmieniu zapewnia chorym z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów dostęp do leczenia jednym lekiem biologicznym – sekukinumabem. W przypadku braku możliwości zastosowania, braku odpowiedzi lub nietolerancji tego leku chorzy pozostają bez dostępu do leczenia biologicznego, a jedyne opcje terapeutyczne to domyślnie dostępne dla pacjentów z tą postacią MIZS konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh). W takim przypadku

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

pacjenci pozostają bez łatwo osiągalnych alternatyw, a liczba dostępnych terapii pozostaje znacząco ograniczona co stanowi **niezaspokojoną potrzebę zdrowotną**. Poprawa dostępu do skutecznych leków możliwych do zastosowania w analizowanej grupie powinna stanowić ważny element **zaspokojenia potrzeb zdrowotnych** opisywanej populacji. Refundacja tofacytynibu w tym wskazaniu stanowiłaby odpowiedź na **niezaspokojoną potrzebę zdrowotną**.

W raporcie „Nierówności w dostępie do leczenia biologicznego w chorobach autoimmunizacyjnych w Europie” wskazuje się, że dostęp do terapii biologicznej w Polsce jest najgorszy w Europie. Aby polscy pacjenci mogli liczyć na leczenie na poziomie z innych krajów europejskich, dostępność do terapii biologicznych w chorobach autoimmunizacyjnych takich jak MIZS powinna sięgać ok. 20-30% leczonych chorych, podczas gdy w 2020 roku wynosiła 14% (*Obarska 2022*). Refundacja tofacytynibu odpowiadałaby na **niezaspokojoną potrzebę zdrowotną**, jaką jest zapewnienie dobrej dostępności do innowacyjnych terapii na poziomie innych krajów regionu.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### 3 Wybór populacji docelowej

Populację dla produktu leczniczego Xeljanz w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem, zgodnie z zapisami wskazania rejestracyjnego, stanowią chorzy w wieku  $\geq 2$  lat z aktywną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym lub bez czynnika reumatoidalnego i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego) oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (mŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh (*ChPL Xeljanz 2023*).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla leku Xeljanz stanowią będą chorzy w wieku  $\geq 2$  i  $< 18$  r.ż, spełniający kryteria rozpoznania:

- wielostawowej i nielicznostawowej rozszerzającej się postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym

albo

- młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

## 4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów mogą otrzymywać aktywne leczenie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10:M05, M06, M08)”. Pacjenci chorzy na MIZS o początku wielostawowym lub nielicznostawowym mogą otrzymywać terapię adalimumabem, etanerceptem bądź tocilizumabem. Z kolei u pacjentów z rozpoznaniem mŁZS od 1 lipca 2023 r. możliwe jest zastosowanie leczenia sekukinumabem (MZ 30/08/2023). Pacjenci leczeni z powodu MIZS muszą spełniać następujące kryteria wspólne dla ADA, ETA i TOC:

- a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo
- b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo
- c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów,

natomiast do terapii sekukinumabem konieczne jest spełnienie poniższych kryteriów kwalifikacji:

- a) młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej

### Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania albo

- b) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Przedstawione kryteria w większości są analogiczne do kryteriów zawartych w proponowanym projekcie programu lekowego B.33 obowiązującego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xeljanz. Główną różnicę stanowią kryterium obecności formy przetrwałej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o postaci nielicznostawowej, co skutkuje zawężeniem populacji pacjentów z nielicznostawowym MIZS do postaci rozszerzającej się oraz brak wskazania dla tofacytynibu w leczeniu pacjentów z MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Dodatkowym kryterium różniącym poszczególne terapie jest kryterium wiekowe (TOF, ADA i TOC stosowane od 2. roku życia, ETA od 4. roku życia, SEK od 6. roku życia). W badaniu rejestracyjnym *JIA-I* spośród 225 pacjentów włączonych do badania, 10% stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 1 do 6 lat, przy czym w populacji pacjentów z młZS wszyscy pacjenci byli w wieku powyżej 6 lat. Również zgodnie z danymi statystycznymi NFZ za 2022 r. w ramach programu lekowego B.33 było leczonych 174 pacjentów w wieku 1-6 lat spośród 1 185 pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Biorąc pod uwagę, że rozbieżność w kryterium wiekowym dotyczy dwóch substancji czynnych oraz fakt, że pacjenci w wieku poniżej 6 lat

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

stanowią niewielki odsetek wszystkich pacjentów, postanowiono konserwatywnie przeprowadzić oszacowanie bez różnicowania ze względu na wiek włączenia do poszczególnych terapii.

Powyższe kryteria nie określają kolejności stosowania po sobie poszczególnych terapii oraz nie ograniczają liczby zastosowanych linii leczenia. Oznacza to, że obecnie refundowane leki mogą być stosowane po sobie w ramach kolejnych linii leczenia. Tofacytynib będzie stanowił rozszerzenie opcji terapeutycznych dla obecnie stosowanych schematów leczenia. Z tego względu zasadnym jest przyjęcie założenia, że rozpoczęcie jego refundacji nie spowoduje zwiększenia liczby pacjentów leczonych w ramach istniejącego programu lekowego.

Z powyższych rozważań wynika, że leczenie tofacytynibem będą mogli otrzymać zarówno nowo włączeni pacjenci z MIZS i mŁZS jak i pacjenci aktualnie leczeni w ramach programu B.33. Z tego względu wydaje się, iż w oszacowaniu liczebności populacji docelowej lepszym podejściem może być zbadanie populacji występującej, interpretowanej w kategoriach chorobowości, zamiast typowej oceny populacji „wchodzącej” (zapadalność). Zidentyfikowano dwa źródła danych pozwalające na oszacowanie liczby pacjentów otrzymujących leczenie w programie B.33., w miesięcznych przedziałach czasowych. Pierwszym z nich są dane publikowane na portalu Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl>), dostępne dla przedziału czasowego styczeń 2017-grudzień 2022, z dokładnością do 1 miesiąca.

Drugim są protokoły z odbywających się w przybliżeniu w odstępach miesięcznych posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (ZKSLB), powołanego przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół ten decyduje o akceptacji chorych do programu B.33. za pośrednictwem aplikacji SMPT i publikuje na stronach NFZ (<https://www.nfz.gov.pl>) protokoły, w których znajdują się informacje m.in. na temat liczebności pacjentów z MIZS w tym programie. W protokołach zawarta jest informacja o pacjentach:

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

Po odliczeniu od łącznej liczby objętych programem, pacjentów w remisji, zawieszonych i tych, którzy zakończyli leczenie, otrzymuje się liczby pacjentów aktywnie leczonych, co można interpretować, że w danym okresie sprawozdawczym albo dostali dawkę jednego z leków, albo są w okresie pomiędzy

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

planowanymi dawkami (co może zawyżać rzeczywistą liczbę podań niektórych leków). Podobnie jak dane z portalu Statystyki NFZ, dane z protokołów ZKSLB obejmują pacjentów nowo rozpoczynających leczenie, ale też będących w trakcie i kończących leczenie, dlatego również pozwalają na prognozowanie liczby pacjentów z MIZS otrzymujących leki z programu B.33. w przedziałach miesięcznych. Ich dodatkową zaletą jest to, że obejmują znacznie dłuższy przedział czasowy, niż dane z portalu Statystyki NFZ – lata 2014-2023. Protokoły ZKSLB nie pozwalają jednak na wyróżnienie poszczególnych leków.

## 4.1 Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

### Dane z portalu Statystyki NFZ

Dane statystyczne NFZ raportują o liczbie pacjentów leczonych w ramach danego programu lekowego z możliwością wyszczególnienia liczby pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami. Na potrzeby oszacowania populacji wykorzystano miesięczne dane z okresu od stycznia 2017 r. do grudnia 2022 r. o liczbie pacjentów leczonych adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem (leki stosowane w leczeniu MIZS refundowane w programie B.33 w przyjętym okresie czasu) w dwóch przedziałach wiekowych: 1-6 lat oraz 6-17 lat. W poniższej tabeli przedstawiono obliczone średnioroczne liczby pacjento-terapii skumulowane dla obu grup wiekowych leczonych w ramach programu B.33.

Tabela 24. Średnia liczba pacjento-terapii ADA, ETA i TOC i.v. – statystyki NFZ, pacjenci w wieku 1-17 lat.

Rok	ADA	ETA	TOC i.v.	Suma
2017	221	282	101	604
2018	295	278	156	729
2019	416	259	192	867
2020	492	242	193	927
2021	630	239	169	1 038
2022	797	233	186	1 216

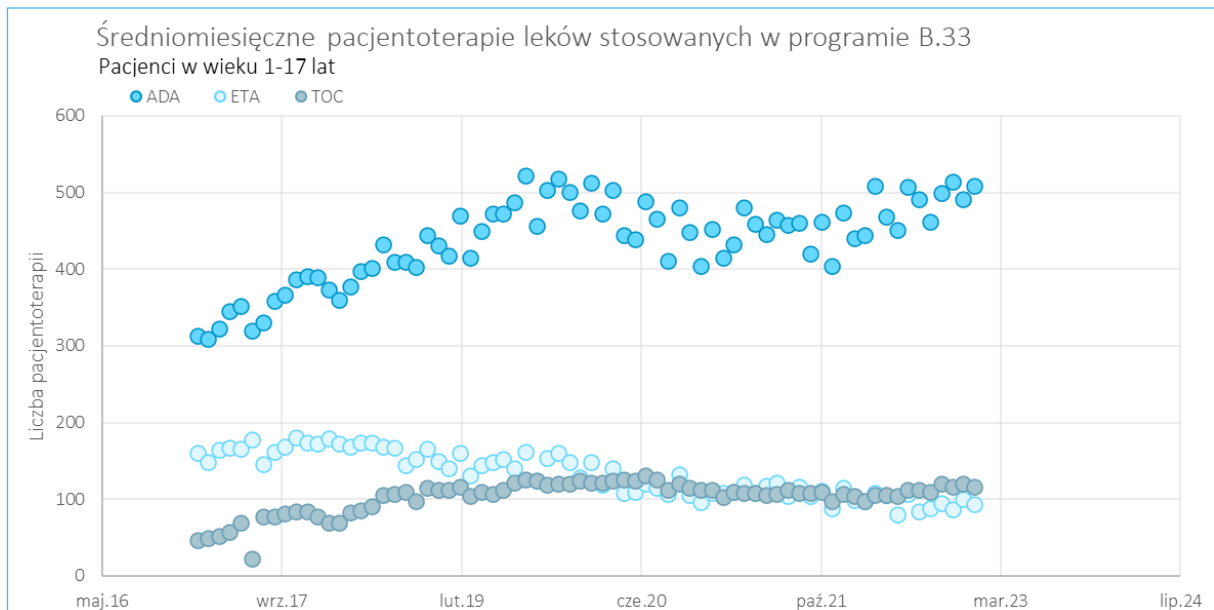
Na poniższym wykresie przedstawiono pacjento-terapię dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w miesięcznych przedziałach w okresie od stycznia 2017 r. do grudnia 2022 r.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

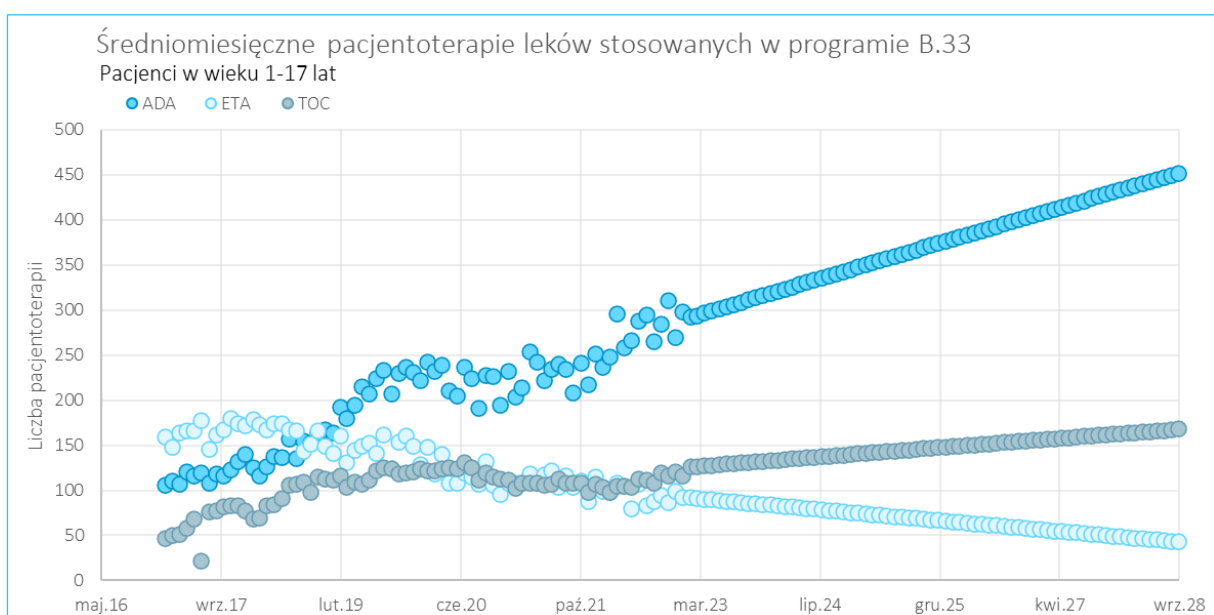


Wykres 6. Średniomiesięczne liczby pacjentoterapii w programie lekowym B.33 (statystyki NFZ).



Do przedstawionych danych niezależnie dopasowano modele regresji z wykorzystaniem funkcji logarytmicznych: ADA = 6 873 \* ln(data) - 73 080; ETA = - 4 088 \* ln (data) + 44 136; TOC = 959 \* ln(data) - 10 144. Na podstawie uzyskanych krzywych ekstrapolowano dane dla okresu od stycznia 2023 roku do grudnia 2028 roku. Wyniki oszacowania przedstawiono na kolejnym wykresie, natomiast w formie tabelarycznej przedstawiono średnioroczne liczby pacjento-terapii.

Wykres 7. Średniomiesięczne liczby pacjento-terapii – ekstrapolacja danych na lata 2023-2028 (statystyki NFZ).



#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 25. Średnioroczne liczby pacjentoterapii dla ADA, ETA, TOC – ekstrapolacja danych statystycznych NFZ.

Rok	ADA	ETA	TOC	łącznie
2023	306	80	130	516
2024	335	65	138	538
2025	364	51	145	559
2026	392	36	153	581
2027	421	22	160	602
2028	449	7	167	624

Uzyskane wyniki dla poszczególnych terapii zsumowano przyjmując otrzymany wynik jako średnią liczbę pacjento-terapii w leczeniu MIZS.

Analizując raportowane dane statystyczne NFZ o kwocie refundacji poszczególnych substancji czynnych stwierdzono, że raportowane koszty lekowe są wyższe niż wynikające z obliczeń na podstawie planowanego dawkowania leku i oszacowanych kosztów lekowych. Prawdopodobnej przyczyny należy upatrywać w sposobie rozliczania podania substancji czynnych w programie lekowym dla pacjentów, gdzie w większości przypadków koszty rozliczane są w ramach świadczenia porady ambulatoryjnej raz na 3 miesiące, przez co dane NFZ obciążone są niepewnością. Podjęto próbę skorygowania danych NFZ obliczając współczynniki korygujące dla adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu na podstawie danych o refundacji poszczególnych substancji czynnych w 2022 r. Kolejne etapy obliczeń przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Oszacowanie korekty liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.33.

Substancja czynna	Liczba pacjentów w 2022 r.		Średnia liczba pacjentów rozliczanych miesięcznie		Średni ważony miesięczny koszt refundacji*	Planowany koszt miesięcznej terapii**	Koszt NFZ vs planowy koszt
	Wiek 1-6 lat	Wiek 7-17 lat	Wiek 1-6 lat	Wiek 7-17 lat			
ADA	116	681	35	242	627 zł	330 zł	1,90
ETA	21	212	8	88	2 312 zł	624 zł	3,71
TOC	45	141	23	87	1 386 zł	1 362 zł	1,02

\* koszt obliczony jako średnia kosztów refundacji w poszczególnych miesiącach ważona liczbą pacjentoterapii

\*\* na podstawie obliczeń w AE Xeljanz 2023

Obliczone współczynniki korygujące odniesiono niezależnie do wszystkich substancji czynnych, po czym uzyskane liczby pacjentoterapii zsumowano uzyskując średnią liczbę pacjentoterapii pacjentów z MIZS z postacią nielicznostawową lub wielostawową leczonych w ramach programu lekowego. Skorygowane wyniki przedstawiono w kolejnej tabeli.

#### Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

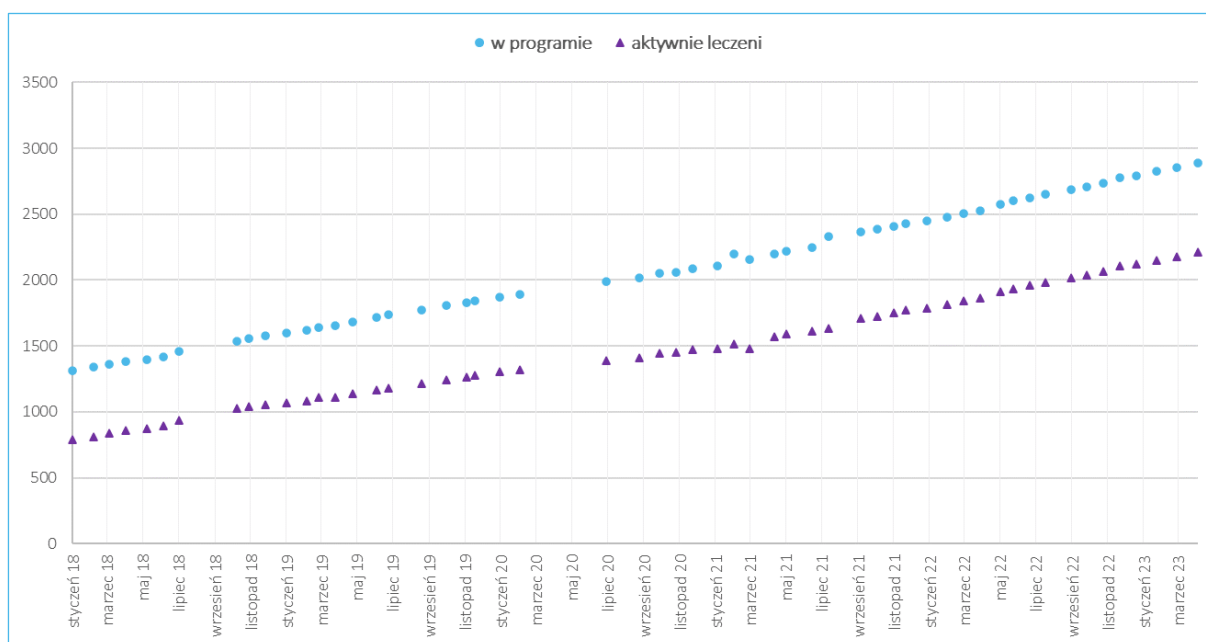
Tabela 27. Średnioroczne liczby pacjentoterapii dla ADA, ETA, TOC – ekstrapolacja danych statystycznych NFZ, z uwzględnieniem korekty.

Rok	ADA	ETA	TOC	łącznie
2023	581	297	132	1 010
2024	637	242	140	1 019
2025	692	188	148	1 027
2026	746	134	155	1 035
2027	800	80	163	1 044
2028	854	27	170	1 052

### Dane z protokołów ZKSLB

Poniżej zobrazowano dane z protokołów ZKSLB w formie graficznej na wykresie.

Wykres 8. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z MIZS.



Powyższy wykres obrazuje ciągły przyrost liczby pacjentów objętych programem B.33., w tym aktywnie leczonych z wykorzystaniem terapii dostępnych w poszczególnych punktach czasowych. Przyrost liczby chorych leczonych w programie widoczny jest w całym zakresie dostępnych danych (od 2014 roku), jednakże wydaje się, że uległ on niewielkiemu przyspieszeniu od 2018 roku. Z tego powodu, na potrzeby prognozowania liczebności populacji docelowej dla tofacytynibu, wykorzystano wyżej omówione dane z protokołów ZKSLB (liczby pacjentów aktywnie leczonych), począwszy od początku 2018 roku, w celu przeprowadzenia ich ekstrapolacji na drodze dopasowania funkcji trendu. W wyniku przeprowadzonych

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

obliczeń (arkusz MS Excel), ustalono, iż najlepszym dopasowaniem do historycznych danych charakteryzuje się funkcja logarytmiczna.

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

Tabela 28. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.33. wg ZKSLB

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
styczeń	792	1 066	1 303	1 483	1 789	2 121	2 326	2 576	2 824	3 069	3 313
luty	814	1 084	1 321	1 514	1 813	2 151	2 345	2 595	2 843	3 088	3 332
marzec	836	1 108	-	1 479	1 840	2 179	2 367	2 616	2 864	3 109	3 353
kwiecień	858	1 114	-	1 571	1 864	2 211	2 387	2 637	2 884	3 129	3 373
maj	875	1 139	-	1 591	1 912	2 157	2 409	2 658	2 905	3 150	3 394
czerwiec	894	1 166	-	-	1 934	2 178	2 429	2 678	2 925	3 170	3 413
lipiec	937	1 179	1 391	1 612	1 958	2 199	2 450	2 699	2 946	3 191	3 434
sierpień	-	-	-	1 637	1 982	2 220	2 472	2 720	2 967	3 211	3 455
wrzesień	-	1 216	1 413	1 709	2 014	2 241	2 492	2 740	2 987	3 231	3 474
październik	1 027	1 242	1 445	1 727	2 037	2 262	2 513	2 761	3 008	3 252	3 495
listopad	1 041	1 261	1 452	1 750	2 067	2 283	2 534	2 782	3 028	3 272	3 515
grudzień	1 056	1 276	1 474	1 770	2 107	2 304	2 555	2 803	3 049	3 293	3 535

\* wartość obliczona na podstawie ostatniego dostępnego protokołu ZKSLB, przy czym dane z ostatnich 20 protokołów są niekompletne, a brakujące wartości oszacowano na drodze ekstrapolacji liniowej danych od początku 2021 r.

Wartości przedstawione powyżej oznaczają liczby pacjentów, którzy w danym miesiącu są aktywnie leczeni jakimkolwiek lekiem z programu B.33. we wskazaniu leczenia MIZS – mogą to być pacjenci, którzy w danym miesiącu rozpoczęli leczenie, są w trakcie terapii rozpoczętej w poprzednich miesiącach, lub w danym miesiącu kończą terapię. Na podstawie powyższych miesięcznych liczebności oszacowano średnioroczne liczby pacjentów w programie B.33.

Tabela 29. Średnioroczne liczby pacjento-terapii w programie B.33.

2023	2024	2025	2026	2027	2028
2 209	2 440	2 689	2 936	3 180	3 424

Uzyskane wartości wykorzystano w dalszych obliczeniach jako podstawowe prognozowane liczby pacjentów leczonych w programie B.33. Przedstawione wartości przyjęto zarówno w scenariuszu

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

istniejącym, jak i scenariuszu nowym, zakładając, że wprowadzenie refundacji tofacytynibu nie zmieni wielkości populacji docelowej, łącznie dla wszystkich leków stosowanych w programie B.33.

### Liczebność populacji z MIZS

W związku z dostępnością dwóch równoważnych źródeł możliwych do wykorzystania w celu oszacowania populacji docelowej pacjentów chorych na MIZS do wstępnego oszacowania populacji obliczono średnią liczbę pacjento-terapii z ZKSLB oraz statystyk NFZ w każdym miesiącu dla okresu czasu od 2022 r. do końca grudnia 2028 r. W poniższej tabeli przedstawiono średnioroczne liczby pacjento-terapii chorych na MIZS zastosowane do dalszych oszacowań.

Tabela 30. Średnioroczne liczby pacjento-terapii w programie B.33.

2023	2024	2025	2026	2027	2028
1 610	1 729	1 858	1 985	2 112	2 238

### Liczebność pacjentów z rozszerzającym nielicznostawowym lub wielostawowym MIZS

Zgodnie z *ChPL Xeljanz* oraz proponowanymi zapisami do programu lekowego do terapii produktem Xeljanz kwalifikowani będą pacjenci z rozszerzającym nielicznostawowym lub wielostawowym MIZS. Do określenia liczebności pacjentów spełniających wymienione kryterium wykorzystano w pierwszej kolejności dane uzyskane w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (*BIA Xeljanz 2023*). Na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów obliczono odsetki pacjentów z nielicznostawowym lub wielostawowym MIZS wśród pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Obliczone odsetki wraz z uzyskanymi wynikami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Liczebność populacji pacjentów z nielicznostawowym lub wielostawowym MIZS.

Rok	Odsetek nielicznostawowego i wielostawowego MIZS wśród wszystkich pacjentów z MIZS	MIZS wielostawowy lub nielicznostawowy (średnia liczba pacjentoterapii)
2023		■
2024		■
2025	■	■
2026		■
2027		■
2028		■

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Podane odsetki uwzględniały wszystkich pacjentów z formą nielicznostawową, zarówno przetrwałą jak i rozszerzającą. Zgodnie z kryteriami włączenia do terapii tofacytynibem włączani będą pacjenci wyłączeni z rozszerzającą formą nielicznostawowego MIZS. Do określenia liczebności pacjentów, u których występuje forma poszerzająca wykorzystano dane z badania *Beukelman 2012*. Jest to przekrojowe badanie uwzględniające 2 748 pacjentów z MIZS z rejestru *CARRA*. Wśród wszystkich pacjentów z rejestru, u 1 002 stwierdzono wielostawową postać MIZS (łącznie z jak i bez czynnika reumatoidalnego), 724 pacjentów miało formę przetrwałą MIZS, natomiast postać poszerzającą – 224 pacjentów. Oszacowano, że wśród wszystkich pacjentów z nielicznostawowym i wielostawowym MIZS, u 37,1% występuje forma przetrwała nielicznostawowego MIZS ( $724/1\ 950 \times 100\% = 37,1\%$ ). Obliczony odsetek uwzględniono w obliczeniach oszacowania populacji docelowej. Uzyskane wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.33.

2023	2024	2025	2026	2027	2028
■	■	■	■	■	■

Zgodnie z powyższym w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego liczba pacjentów leczonych z powodu MIZS spełniających kryteria kwalifikacji do terapii lekiem Xeljanz wynosi ■ w Roku 1 oraz ■ w Roku 2.

## 4.2 Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów

### Populacja pacjentów chorych na mŁZS

Zgodnie z proponowanym programem lekowym leczenie tofacytynibem otrzymywać mogą pacjenci z mŁZS w wieku 2 lat i starsi. W polskim systemie zdrowia pacjenci z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów mogą otrzymywać leczenie sekukinumabem. Ze względu na krótki okres obecności leku w programie lekowym B.33 (od lipca 2023 r.) nie są dostępne Polskie dane umożliwiające określenie stanu faktycznego liczebności pacjentów leczonych w programie z powodu mŁZS. Do tego celu posłużono się odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. W badaniu zapytano o liczebność populacji pacjentów z mŁZS w Polsce (szczegółowy opis badania zob. *BIA Xeljanz 2023*). Na podstawie udzielonych odpowiedzi obliczono stosunek pacjentów z mŁZS względem pacjentów chorych na MIZS, który przyłożono do oszacowania liczebności wszystkich pacjentów z MIZS (zob. Rozdział 4.1). Uzyskane liczby pacjentów z mŁZS przedstawia Tabela 33.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 33. Liczebność populacji pacjentów chorych na mŁZS.

	2025	2026
Średnioroczna liczba pacjentoterapii MIZS	■	■
<b>Średnioroczna liczba pacjentoterapii mŁZS</b>	<b>■</b>	<b>■</b>

#### Pacjenci aktywnie leczeni w ramach programu lekowego

Obecnie pacjenci chorzy na mŁZS mogą otrzymywać leczenie sekukinumabem w ramach programu lekowego. Rozpoczęcie refundacji rozpoczęło się 1 lipca 2023 r., natomiast wcześniej nie było dostępne leczenie programowe. Do określenia liczebności pacjentów otrzymujących leczenia z powodu mŁZS w programie lekowym wykorzystano wyniki badania ankietowego. Badanie zostało przeprowadzone przed wydaniem pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji sekukinumabu, dlatego odpowiedzi udzielone na pytanie o liczebność pacjentów kwalifikujących się do terapii tofacytynibem zinterpretowano jako liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się ogólnie do terapii w programie lekowym B.33. Podane liczebności pacjentów przeliczono na udziały pacjentów leczonych wśród wszystkich pacjentów z mŁZS. Określono, że w 2025 roku wśród wszystkich pacjentów z mŁZS, leczenie w ramach programu lekowego otrzyma ■% pacjentów, natomiast w 2026 roku – ■%. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania docelowej populacji pacjentów z mŁZS.

Tabela 34. Oszacowanie liczebności pacjentów z mŁZS leczonych w ramach programu lekowego B.33

	2025	2026
Pacjenci z mŁZS	■	■
<i>odsetek pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, Rok 1: ■%, Rok 2: ■%</i>		
<b>Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego B.33</b>	<b>■</b>	<b>■</b>

Oszacowano, że średnioroczna liczba pacjento-terapii z powodu mŁZS w programie lekowym będzie wynosiła w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego kolejno ■ oraz ■.

### 4.3 Liczebność populacji docelowej

W poniższej tabeli podsumowano oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Xeljanz z powodu MIZS oraz mŁZS.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 35. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci z MIZS i mŁZS.

	2025	2026
<b>Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</b>		
Pacjenci z młdzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów	1 858	1 985
<i>odsetek pacjentów z nielicznostawowym lub wielostawowym MIZS: ■■%</i>		
Pacjenci z postacią nielicznostawową lub wielostawową	■■■	■■■
<i>odsetek pacjentów z postacią wielostawową i poszerzającą formą nielicznostawowego MIZS: ■■%</i>		
Pacjenci bez postaci przetrwałej nielicznostawowego MIZS	■■■	■■■
<b>Młdzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (mŁZS)</b>		
<i>Proporcja pacjentów z mŁZS względem pacjentów z MIZS, Rok 1: ■■:1, Rok 2: ■■:1</i>		
Pacjenci z młdzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów	■■■	■■■
<i>odsetek leczonych w ramach programu lekowego B.33, Rok 1: ■■%, Rok 2: ■■%</i>		
Pacjenci z mŁZS leczeni w ramach programu lekowego	■■■	■■■

W pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego do terapii Xeljanz z powodu MIZS oraz mŁZS kwalifikować się będzie kolejno ■■■ i ■■■ pacjentów, natomiast w drugim roku – ■■■ i ■■■ pacjentów.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młdzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młdzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



## 5 Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib, TOF)

Lek Xeljanz (tofacytynib) jest cząsteczką należącą do grupy kinaz JAK stosowaną w leczeniu wielu chorób reumatologicznych i autozapalnych. Na terenie Unii Europejskiej do leczenia MZIS i mŁZS tofacytynib został zarejestrowany 18 sierpnia 2021 r. Jednocześnie, z uwagi na wcześniejsze rejestracje w innych wskazaniach z dziedziny reumatologii istnieje wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z tym lekiem, a profil bezpieczeństwa tofacytynibu jest dobrze poznany.

Produkt leczniczy Xeljanz został zarejestrowany do stosowania w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.

Tofacytynib nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami (tj. posocznica lub zakażenia oportunistyczne), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh) oraz u pacjentek w ciąży i okresie laktacji (*ChPL Xeljanz 2023*).

W przeciwieństwie do leków stosowanych obecnie w leczeniu MIZS produkt leczniczy Xeljanz podawany jest doustnie, w postaci tabletek lub syropu, najwygodniejszej formie podania w przypadku najmłodszych chorych.

### 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 10.03.2023 r. (*ChPL Xeljanz 2023*). W przypadku szczegółowych odwołań do konkretnych punktów, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 36. Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib).

Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)			
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia	
		tabletki powlekane :	roztwór doustny
		EU/1/17/1178/001	<b>EU/1/17/1178/015</b>
		EU/1/17/1178/002	
		<b>EU/1/17/1178/003</b>	
		EU/1/17/1178/004	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (preparaty wnioskowane o objęcie refundacją w analizowanym wskazaniu wytłuszczono)	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/1/17/1178/010	
		EU/1/17/1178/011	
		EU/1/17/1178/012	
EU/1/17/1178/013			
EU/1/17/1178/014			
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 marca 2022 r.	
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10 marca 2023 r.	

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
<b>Kod ATC</b>	L04AA29
<b>Dostępne preparaty</b> (preparaty wnioskowane o objęcie refundacją w analizowanym wskazaniu wyłuszczone)	<p>EU/1/17/1178/001, Xeljanz tabletki powlekane 5 mg, podanie doustne, butelka, 60 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/002, Xeljanz tabletki powlekane 5 mg, podanie doustne, butelka, 180 tbl.</p> <p><b>EU/1/17/1178/003, Xeljanz tabletki powlekane 5 mg, podanie doustne, blister, 56 tbl.</b></p> <p>EU/1/17/1178/004, Xeljanz tabletki powlekane 5 mg, podanie doustne, blister, 182 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/005, Xeljanz tabletki powlekane 10 mg, podanie doustne, butelka, 60 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/006, Xeljanz tabletki powlekane 10 mg, podanie doustne, butelka, 180 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/007, Xeljanz tabletki powlekane 10 mg, podanie doustne, blister, 56 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/008, Xeljanz tabletki powlekane 10 mg, podanie doustne, blister, 112 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/009, Xeljanz tabletki powlekane 10 mg, podanie doustne, blister, 182 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/010, Xeljanz tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu 11 mg, podanie doustne, butelka, 30 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/011, Xeljanz tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu 11 mg, podanie doustne, butelka, 90 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/012, Xeljanz tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu 11 mg, podanie doustne, blister, 28 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/013, Xeljanz tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu 11 mg, podanie doustne, blister, 91 tbl.</p> <p>EU/1/17/1178/014, Xeljanz tabletki powlekane 5 mg, podanie doustne, blister, 112 tbl.</p> <p><b>EU/1/17/1178/015, Xeljanz roztwór doustny 1 mg/ml, podanie doustne, butelka, 250 ml,, 1 butelka + 1 strzykawka + 1 nasadka</b></p>
<b>Wskazanie</b> (* dotyczy tylko preparatu pod postacią tabletek powlekanych)	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów*</b></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 niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug) (patrz punkt 5.1). Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie (patrz punkty 4.4 i 4.5).</p> <p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów*</b></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 przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD) (patrz punkt 5.1).</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

Właściwości farmakodynamiczne  
i farmakokinetyczne**Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa\***

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

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego\***

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (patrz punkt 5.1).

**Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego 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.

**Właściwości farmakodynamiczne:****Mechanizm działania**

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

**Właściwości farmakokinetyczne:**

Profil PK tofacytynibu charakteryzuje się szybkim wchłanianiem (maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 0,5–1 godziny), szybką eliminacją (okres półtrwania wynosi około 3 godzin) i proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej. Stężenia w stanie stacjonarnym są osiągnięte w czasie 24–48 godzin, przy czym akumulacja po podaniu dwa razy na dobę jest znikoma.

**Wchłanianie i dystrybucja**

Tofacytynib jest dobrze wchłaniany, a biodostępność drogą doustną wynosi 74%. Jednoczesne podawanie tofacytynibu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie powodowało zmian wartości AUC, natomiast wartość C<sub>max</sub> zmniejszyła się o 32%. W badaniach klinicznych tofacytynib był podawany niezależnie od posiłku. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji wynosi 87 l. Około 40% krążącego tofacytynibu wiąże się z białkami

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

osocza. Tofacytynib wiąże się głównie z albuminami i nie wydaje się, aby wiązał się z kwaśną  $\alpha$ 1-glikoproteina. Tofacytynib rozprowadza się równomiernie pomiędzy krwinkami czerwonymi a osoczem.

#### Metabolizm i eliminacja

Biorąc pod uwagę mechanizmy klirensu, tofacytynib jest w około 70% metabolizowany w wątrobie i w 30% wydalany przez nerki w formie leku macierzystego. Tofacytynib jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 z niewielkim udziałem izoenzymu CYP2C19. W badaniu z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie produktu leczniczego u ludzi ponad 65% całkowitej ilości krążących izotopów promieniotwórczych przypadało na niezmienioną substancję czynną, natomiast pozostałe 35% pochodziło od 8 metabolitów, z których każdy stanowił mniej niż 8% całkowitej radioaktywności. Wszystkie metabolity wykrywano u zwierząt i przewiduje się, że są one 10-krotnie słabszymi inhibitorami kinaz JAK1/3 niż tofacytynib. Nie stwierdzono konwersji stereochemicznej w próbkach ludzkich. Aktywność farmakologiczną wykazuje cząsteczka macierzysta tofacytynibu. Badania in vitro wskazują, że tofacytynib w klinicznie istotnych stężeniach jest substratem MDR1, natomiast nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), OATP1B1/1B3 ani OCT1/2.

#### Farmakokinetyka u pacjentów

Aktywność enzymatyczna enzymów CYP u pacjentów z RZS jest zmniejszona z powodu występowania przewlekłego zapalenia. U pacjentów z RZS klirens tofacytynibu po podaniu doustnym nie zmienia się wraz z czasem, co oznacza, że leczenie tofacytynibem nie normalizuje aktywności enzymów CYP. Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona u pacjentów z RZS wykazała, że ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na tofacytynib u pacjentów o skrajnych masach ciała (40 kg, 140 kg) była podobna (w granicach 5%) do ekspozycji odnotowanej u pacjentów o wadze 70 kg. Oszacowano, że u pacjentów w wieku 80 lat wartość AUC zwiększyła się o mniej niż 5% w porównaniu do wartości odnotowanej u pacjentów o średniej wieku 55 lat. Oszacowano, że wartość AUC u kobiet była o 7% mniejsza w porównaniu do wartości występującej u mężczyzn. Dostępne dane wykazały również, że nie występują znaczące różnice w wartości AUC tofacytynibu pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej i pochodzenia azjatyckiego. Zaobserwowano w przybliżeniu liniową zależność między masą ciała a objętością dystrybucji, co objawiało się większymi wartościami  $C_{max}$  i niższymi wartościami  $C_{min}$  u pacjentów o mniejszej masie. Nie uważa się jednak, aby ta różnica była istotna klinicznie. Szacuje się, że zmienność pomiędzy pacjentami (procentowy współczynnik zmienności) w wartościach AUC tofacytynibu wynosi około 27%. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z aktywnym ŁZS, u pacjentów z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz u pacjentów z ZZSK pokrywały się z wynikami u pacjentów z RZS.

#### Zaburzenia czynności nerek

U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek występowały większe o, odpowiednio, 37%, 43% i 123% wartości AUC w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2). U osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wpływ dializy na całkowity klirens tofacytynibu był stosunkowo niewielki. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg średnie wartości AUC u osób z ESRD uzyskane na podstawie stężeń mierzonych w dzień bez dializy były o około 40% (90% przedział ufności: 1,5%–95%) większe w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u pacjentów z wyjściowymi wartościami klirensu kreatyniny (oszacowanymi za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) mniejszymi niż 40 ml/min (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)	
	<p>U osób z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby występowały większe o, odpowiednio, 3% i 65% wartości AUC w porównaniu do wartości występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u osób z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4), ani u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.</p> <p><b>Interakcje</b></p> <p>Tofacytynib nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4) i nie jest inhibitorem izoenzymów UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ani UGT2B7). Tofacytynib nie jest inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ani MRP w klinicznie istotnych stężeniach.</p> <p><b>Porównanie farmakokinetyki tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek powlekanych</b></p> <p>Wykazano równoważność parametrów farmakokinetycznych (AUC i Cmax) tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę i tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów W populacyjnej analizie farmakokinetycznej opartej na wynikach uzyskanych zarówno dla tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych, podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę, jak i tofacytynibu w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, wykazano, że klirens i objętość dystrybucji tofacytynibu zmniejszały się wraz ze zmniejszaniem masy ciała u pacjentów z MIZS. Dostępne dane wskazują, że nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na tofacytynib (AUC) w zależności od wieku, rasy, płci, typu pacjenta lub nasilenia objawów choroby na początku badania. Zmienność międzysobniczą (% współczynnik zmienności) w (AUC) oszacowano na około 24%.</p> <p>Tofacytynib można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).</p> <p>Zalecana dawka u pacjentów w wieku 2 lat i starszych ustalana jest na podstawie następujących kategorii masy ciała: 2x3,2 mg (3,2 ml roztworu doustnego) u pacjentów o mc. <math>\geq 10</math> i <math>&lt; 20</math> kg, 2x4 mg (4 ml roztworu doustnego) u pacjentów o mc. <math>\geq 20</math> i <math>&lt; 40</math> kg i 2x5 mg (5 ml roztworu doustnego lub tabletki powlekane 5 mg) u pacjentów o mc. <math>\geq 40</math> kg, podawane p.o. U pacjentów o masie ciała <math>\geq 40</math> kg, leczonych tofacytynibem w postaci roztworu doustnego podawanego w dawce 5 ml dwa razy na dobę, można zmienić schemat leczenia na tofacytynib w postaci tabletek powlekanych podawanych w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów o masie ciała <math>&lt; 40</math> kg nie można zmienić schematu leczenia z tofacytynibu w postaci roztworu doustnego.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Cięża i laktacja.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia u pacjentów: w wieku 65 lat i starszych, z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub palenie tytoniu długotrwale w przeszłości), z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

**Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych**

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń, zawału mięśnia sercowego, nowotworów złośliwych oraz zgonu z dowolnej przyczyny, związanych ze stosowaniem tofacytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, tofacytynib należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (szczegółowe informacje przedstawiono poniżej w punktach 4.4 i 5.1).

**Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami**

Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania tofacytynibu z lekami biologicznymi, takimi jak antagoniści TNF, antagoniści receptora interleukiny-1 (IL)-1R, antagoniści receptora interleukiny-6 (IL-6R), przeciwciała monoklonalne anti-CD20, antagoniści IL-17, antagoniści IL-12/IL23, antyintegryny, selektywne modulatory kostymulacji i silne immunosupresanty, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna i takrolimus, dlatego należy unikać stosowania takich skojarzeń ze względu na możliwość zwiększonej immunosupresji oraz zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych dotyczących RZS większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszano w przypadku skojarzonego stosowania tofacytynibu z MTX niż tofacytynibu w monoterapii. W badaniach klinicznych tofacytynibu nie badano stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z inhibitorami fosfodiesterazy 4.

**Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)**

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki ŻChZZ o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (ZP) (niektóre z nich zakończono 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 (patrz punkty 4.8 i 5.1). W eksploracyjnej analizie danych post hoc, prowadzonej w ramach tego badania, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ kolejne przypadki ŻChZZ obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących tofacytynib, u których po 12 miesiącach leczenia stężenie D-dimerów wynosiło  $\geq 2 \times$  GGN, niż u pacjentów, u których stężenie D-dimerów wynosiło  $< 2 \times$  GGN; obserwacji tej nie odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorem TNF. Interpretacja danych jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę zdarzeń ŻChZZ oraz ograniczoną dostępność testów na oznaczenie stężenia D-dimerów (testy te wykonano wyłącznie na początku badania, w 12. miesiącu i po zakończeniu badania). U pacjentów, u których w trakcie badania nie wystąpiła ŻChZZ, średnie stężenia D-dimerów były w znacznym stopniu zmniejszone w 12. miesiącu względem wartości wyjściowej we wszystkich leczonych grupach. Jednakże stężenia D-dimerów wynoszące  $\geq 2 \times$  GGN w 12. miesiącu zaobserwowano u około 30% pacjentów, u których nie wystąpiły kolejne zdarzenia ŻChZZ, co wskazuje na ograniczoną swoistość testów do oznaczania stężenia D-dimerów w tym badaniu. Nie zaleca się stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG, u których występują czynniki ryzyka ŻChZZ, MACE i nowotworu złośliwego, chyba że nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia (patrz punkt 4.2). U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego [patrz również punkt 4.4 „Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)” i „Nowotwory złośliwe”] tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia. U pacjentów z czynnikami ryzyka ŻChZZ innymi niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego tofacytynib należy stosować z ostrożnością. Do czynników ryzyka ŻChZZ innych niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego zalicza się: ŻChZZ w wywiadzie, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. 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

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

ŻChZZ należy rozważyć wykonanie oznaczenia stężenia D-dimerów po około 12 miesiącach leczenia. Jeżeli wynik tego testu będzie wynosił  $\geq 2 \times$  GGN przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia tofacytynibem należy potwierdzić, że korzyści kliniczne przewyższają istniejące ryzyko. Pacjentów, u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ŻChZZ, należy poddać niezwłocznej ocenie, a u pacjentów z podejrzeniem ŻChZZ stosowanie tofacytynibu należy przerwać, niezależnie od dawki czy wskazania.

#### Zakrzep naczyń żylnych siatkówki

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki zakrzepu naczyń żylnych siatkówki (RVT, ang. retinal venous thrombosis) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów sugerujących RVT niezwłocznie zwrócili się do lekarza.

#### Ciężkie zakażenia

U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). Ryzyko zakażeń oportunistycznych jest większe u pacjentów z azjatyckich regionów geograficznych (patrz punkt 4.8). Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujący kortykosteroidy mogą być bardziej narażeni na zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia tofacytynibem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:  z nawracającymi zakażeniami,  z ciężkimi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie,  mieszkających lub podróżujących po terenach występowania endemicznych grzybic,  z współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do występowania zakażeń. Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku rozwoju objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń w trakcie i po zakończeniu leczenia tofacytynibem. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub posocznica, leczenie należy przerwać. Pacjenta, u którego rozwinęło się nowe zakażenie podczas leczenia tofacytynibem, należy jak najszybciej poddać pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjentów z niedoborami odporności oraz rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjent powinien być ściśle monitorowany. Na ogół zakażenia występują częściej w populacji pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z cukrzycą, należy więc zachować ostrożność podczas leczenia w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych tofacytynib należy stosować wyłącznie w przypadkach, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1). 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 punkcie 4.2.

#### Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:  którzy byli narażeni na gruźlicę,  którzy mieszkali w regionach występowania gruźlicy endemicznej lub po takich regionach podróżowali. Pacjentów należy ocenić i zbadać w kierunku występowania utajonego lub czynnego zakażenia przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w trakcie terapii. Przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu pacjentów z utajoną gruźlicą, u których wyniki badań były dodatnie, należy poddać standardowemu leczeniu przeciwprątkowemu. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu pacjentom, u których wyniki badań w kierunku gruźlicy były ujemne, ale którzy przebyli utajoną lub czynną gruźlicę w przeszłości i nie można u nich potwierdzić odpowiedniego schematu leczenia, jak też u pacjentów z ujemnym wynikiem badania, ale u których występują czynniki ryzyka zakażenia prątkami gruźlicy. Zaleca się konsultację z lekarzem specjalizującym się w leczeniu gruźlicy. Pomoże to w ustaleniu, czy rozpoczęcie leczenia

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



### Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

przeciwko gruźlicy jest odpowiednie dla danego pacjenta. Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, w tym pacjentów, u których badania przed rozpoczęciem leczenia w kierunku występowania utajonej gruźlicy były ujemne.

#### Reaktywacja wirusa

U pacjentów otrzymujących tofacytynib obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8). W grupie pacjentów leczonych tofacytynibem zapadalność na półpaśca wydaje się być większa u: □ pacjentów pochodzenia japońskiego lub koreańskiego, □ pacjentów, u których ALC wynosi mniej niż 1000 komórek/mm<sup>3</sup> (patrz punkt 4.2), □ pacjentów z wieloletnim przebiegiem RZS, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD), □ pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę. Wpływ tofacytynibu na reaktywację wirusa wywołującego przewlekłe zapalenie wątroby nie jest znany. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem u pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

#### Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)

U pacjentów przyjmujących tofacytynib obserwowano poważne niepożądane zdarzenia sercowonaczyniowe. W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z miażdżycą sercowo-naczyniową w wywiadzie albo z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

#### Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Tofacytynib może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw nowotworom złośliwym. W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, zwłaszcza niemelanocytowego nowotworu skóry (NMSC), raka płuca i chłoniaka, w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1). NMSC, 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 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów (np. z obecnym lub przebyłym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony niemelanocytowy nowotwór skóry) tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1). U wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry (patrz tabela 8 w punkcie 4.8).

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

**Śródmiąższowa choroba płuc**

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

**Perforacja żołądka i jelit**

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

**Złamania**

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano przypadki złamań. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tofacytynibu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka złamań, w tym u pacjentów w podeszłym wieku, kobiet oraz u pacjentów stosujących kortykosteroidy, niezależnie od wskazania i dawkowania.

**Enzymy wątrobowe**

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania u niektórych pacjentów większej aktywności enzymów wątrobowych (patrz próby wątrobowe punkt 4.8). Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia tofacytynibem pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), szczególnie podczas skojarzonego leczenia potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak MTX. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się przeprowadzanie rutynowych prób wątrobowych i jak najszybsze ustalenie przyczyny wszelkich zaobserwowanych zwiększonych aktywności enzymów wątrobowych, aby zidentyfikować potencjalne przypadki polekowego uszkodzenia wątroby. Jeśli istnieje podejrzenie polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie tofacytynibu aż do wykluczenia takiej diagnozy.

**Nadwrażliwość**

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki nadwrażliwości związanej z podaniem tofacytynibu. Reakcje alergiczne obejmowały obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały ciężkie reakcje. Jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać podawanie tofacytynibu.

**Parametry laboratoryjne****Limfocyty**

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania limfopenii w porównaniu z placebo. Liczba limfocytów mniejsza niż 750 komórek/mm<sup>3</sup> była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

niż 750 komórek/mm<sup>3</sup>, nie zaleca się rozpoczęcia ani kontynuacji leczenia tofacytynibem. Liczbę limfocytów należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące. Zalecane modyfikacje w zależności od liczby limfocytów podano w punkcie 4.2.

#### Neutrofile

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (mniej niż 2000 komórek/mm<sup>3</sup>) w porównaniu z placebo. U dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm<sup>3</sup>, ani u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż 1200 komórek/mm<sup>3</sup>, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. ANC należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące. Zalecane modyfikacje w zależności od ANC podano w punkcie 4.2.

#### Hemoglobina

Leczenie tofacytynibem było związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. Nie zaleca się rozpoczęcia leczenia tofacytynibem u dorosłych pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl, ani u pacjentów pediatrycznych, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 g/dl. Stężenie hemoglobiny należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące. Zalecane modyfikacje w zależności od stężenia hemoglobiny podano w punkcie 4.2.

#### Monitorowanie lipidów

Leczenie tofacytynibem było związane z występowaniem zwiększonych parametrów lipidowych, takich jak całkowity cholesterol, lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (HDL). Maksymalny wpływ obserwowano na ogół w ciągu 6 tygodni. Badanie parametrów lipidowych należy przeprowadzić po 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania tofacytynibu. Pacjentów należy poddać leczeniu zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi leczenia hiperlipidemii. Zwiększone wartości cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL związane ze stosowaniem tofacytynibu można zmniejszyć do ich wartości sprzed rozpoczęcia leczenia poprzez leczenie statynami.

#### Hipoglikemia u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy

Po rozpoczęciu leczenia tofacytynibem u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki hipoglikemii. W przypadku wystąpienia hipoglikemii może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

#### Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów, a w szczególności u pacjentów z wielostawowym MIZS i pacjentów z młodzieńczym ŁZS, wykonać wszystkie obowiązujące szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Zaleca się, aby nie podawać żywych szczepionek jednocześnie z tofacytynibem. Podejmując decyzję o zastosowaniu żywych szczepionek przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem, należy wziąć pod uwagę, czy dany pacjent znajduje się w stanie immunosupresji. Profilaktyczne podanie szczepionki przeciw półpaścowi należy rozważyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. Jeśli podawana jest żywa szczepionka przeciw półpaścowi, należy ją podać jedynie pacjentom, którzy przebyli ospę wietrzną lub tym, którzy są seropozytywni względem wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Jeśli przebiecie 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

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

wyłącznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do immunomodulujących produktów leczniczych. Brak jest danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących tofacytynib.

**Zawartość substancji pomocniczych**

**Postać tabletki powlekanej:** 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 uznaje się za „wolny od sodu”.

**Postać roztworu doustnego:** Glikol propylenowy: Ten produkt leczniczy zawiera 2,39 mg glikolu propylenowego w każdym ml. Przykłady ekspozycji na glikol propylenowy w oparciu o dawki dobowe (patrz punkt 4.2) są następujące: Podanie produktu XELJANZ w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml w dawce 3,2 mg dwa razy na dobę dziecku o masie ciała od 10 kg do < 20 kg spowodowałoby ekspozycję na glikol propylenowy wynoszącą 1,53 mg/kg mc./dobę; Podanie produktu XELJANZ w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml w dawce 4 mg dwa razy na dobę dziecku o masie ciała od 20 kg do < 40 kg spowodowałoby ekspozycję na glikol propylenowy wynoszącą 0,96 mg/kg mc./dobę. Podanie produktu XELJANZ w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml w dawce 5 mg dwa razy na dobę dziecku o masie ciała  $\geq$  40 kg spowodowałoby ekspozycję na glikol propylenowy wynoszącą 0,60 mg/kg mc./dobę. Benzoesan sodu Ten produkt leczniczy zawiera 0,9 mg benzoesu sodu w każdym ml. Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

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

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy **Xeljanz** nie jest objęty finansowaniem w warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu, ale jest finansowany w innych wskazaniach w ramach czterech programów lekowych (MZ 30/08/2023):

- B.33.: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
  - u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów, u których doszło do niepowodzenia terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekkami 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 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 oraz u pacjentów z chorobą Still’a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS)
    - z dużą aktywnością choroby (DAS 28 > 5,1 lub DAS > 3,7 lub SDAI > 26), udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy, lub
    - z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj. z chorobą Still’a u dorosłych (AOSD), RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń
  - pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem<sup>1</sup> lub baricytynibem lub upadacytynibem lub anakinrą 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

<sup>1</sup> 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.

- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).
- B.35.: „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” u pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:
  - z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,
  - z aktywną i ciężką postacią choroby,
  - z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.
- B.36: „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” u pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:
  - z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroiliitis* w badaniu RTG,
  - z aktywną postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
  - z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia,
- B.55.: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” u:
  - dorosłych pacjentów z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena > 6 punktów w skali Mayo), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:
    - z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub
    - nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
    - mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub

- z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).
- pacjentów wymagających kontynuacji leczenia tofacytynibem, jeśli ich dotychczasowe było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:
  - przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,
  - nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,
  - nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie.

## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Xeljanz (tofacytynib) nie był dotychczasowo oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizowanym wskazaniu. Podlegał natomiast ocenie w ramach wskazań przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 37. Podsumowanie dotychczasowych rekomendacji AOTMiT produktu leczniczego Xeljanz we wskazaniach innych niż analizowane.

Data	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Refundacja
2022	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”	pozytywna (pod warunkiem obniżenia ceny leku)	negatywna	uzyskana (program B.36.)
2019	w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”	negatywna	negatywna	uzyskana (program B.35.)
2019	w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”	negatywna	pozytywna (pod warunkiem obniżenia ceny leku)	uzyskana (program B.55.)
2018	w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”	pozytywna (pod warunkiem obniżenia ceny leku)	pozytywna (pod warunkiem obniżenia ceny leku)	uzyskana (program B.33.)

- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” – otrzymując pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości (pod warunkiem obniżenia ceny leku), ale negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT;
- w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” – otrzymując negatywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz prezesa AOTMiT;
- w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” – otrzymując negatywną rekomendację Rady Przejrzystości, ale pozytywną Prezesa AOTMiT (pod warunkiem obniżenia ceny leku, co też miało miejsce);

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



- w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” – otrzymując pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości (pod warunkiem obniżenia ceny leku) oraz pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT (pod warunkiem obniżenia ceny leku, co też miało miejsce).

## 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* oraz *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 12.10.2023 r.

### Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 38. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xeljanz.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	2023	pozytywna	
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2022	pozytywna	<b>Wskazanie:</b> zgodne z wskazaniem rejestracyjnym. <b>Warunki:</b> przy braku wystarczającej kontroli po zastosowaniu terapii biologicznej (szczególnie inhibitorów TNF-alfa) <b>SMR:</b> ważny (fr. <i>important</i> ) <b>ASMR:</b> V
Niemcy	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> (GBA)	2022	pozytywna	<b>Wskazanie:</b> zgodne z wskazaniem rejestracyjnym.
	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	2022	negatywna	<b>Wskazanie:</b> zgodne z wskazaniem rejestracyjnym. <b>Uwagi:</b> Agencja nie przeprowadziła porównań pośrednich co uniemożliwiło porównanie leku z komparatorami.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	2021	pozytywna	<b>Wskazanie:</b> zgodne z wskazaniem rejestracyjnym. <b>Warunki:</b> przy braku wystarczającej kontroli po zastosowaniu lub przeciwwskazaniach do zastosowania inhibitorów TNF-alfa oraz zapewnienie leku po cenie zgodną z umową komercyjną (ang. <i>commercial arrangement</i> )
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	2021	pozytywna	<b>Wskazanie:</b> zgodne z wskazaniem rejestracyjnym. <b>Uwagi:</b> rekomendacja wydana w trybie przyśpieszonym (ang. <i>rapid review</i> ). Lek refundowany od marca 2022 roku.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	n/d	n/d	Produkt leczniczy nieoceniany przez SMC w analizowanym wskazaniu.
Walia	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i> (AWTTC)	n/d	n/d	<b>Wskazanie:</b> tożsame z analizowanym. <b>Uwagi:</b> Produkt leczniczy nieanalizowany przez AWTTC z uwagi na ocenę NICE (AWTTC 2021).
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	n/d	n/d	Produkt leczniczy nieoceniany przez PTAC w analizowanym wskazaniu.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	n/d	n/d	Produkt leczniczy nieoceniany przez CADTH w analizowanym wskazaniu.

Australijska komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w marcu 2023 r. opublikowała pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Xeljanz w postaci tabletek i syropu do stosowania u chorych na MZIS, w zakresie wskazania do leczenia chorych w wieku 2-17 lat z aktywną wielostawową postacią MZIS, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie LMPCh stosowanymi samodzielnie

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

lub w skojarzeniu z kortykosteroidami. Rekomendacja opierała się m.in. na wynikach analizy minimalizacji kosztów leczenia tofacytynibem względem adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu (PBAC 2023).

Francuska agencja **Haute Autorité de Santé (HAS)** 20 kwietnia 2022 roku wydała pozytywną rekomendację dla leku Xeljanz w analizowanym wskazaniu. Agencja podkreśla, że choć potrzeba medyczna opcji terapeutycznej u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczeniem LMPCh jest częściowo zaspokojona przez leki takie jak anty-TNF, anty-IL-6 i CDTL4 Ig, to konieczna jest możliwość wyboru nowych leków, które są skuteczne i dobrze tolerowane w leczeniu tych rzadkich chorób, a szczególnie w tych ich postaciach, które mają niewiele alternatyw terapeutycznych lub są szczególnie odporne na terapię biologiczną. W analizie jako komparatory dla tofacytynibu uznano:

- dla MIZS o postaci wielostawowej RF+: etanercept, adalimumab, tocilizumab, abatacept;
- dla MIZS o postaci nielicznostawowej: etanercept, tocilizumab;
- dla mŁZS: etanercept.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa analizowano głównie dwa badania dostarczone przez Wnioskodawcę – A3921104 – badanie III fazy, podwójnie zaślepione, randomizowane, vs placebo – którego głównym celem była ocena skuteczności tofacytynibu w analizowanym wskazaniu, oraz A3921145 – badanie II/III fazy, otwarte, którego głównym celem była ocena długofalowej tolerancji leku w analizowanym wskazaniu. W wymienionych badaniach zaobserwowano, że po 44% ogniska choroby obserwowano u 29,2% chorych w grupie tofacytynibu i 52,9% w grupie placebo ( $p < 0,001$ ), wyższą jakość życia u pacjentów w grupie tofacytynibu, a występowanie działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych był bardzo zbliżony w grupie tofacytynibu i placebo (77,3% vs 74,1%). W świetle powyższych, ale także braku bezpośrednich porównań z dostępnymi terapiami biologicznymi jako miejsce tofacytynibu w strategii terapeutycznej wskazano trzecią lub kolejną linię leczenia – po nieskuteczności co najmniej jednej terapii biologicznej, a szczególnie inhibitora TNF-alfa. Komitet uznał korzyść bezwzględną ze stosowania leku Xeljanz za ważną (SMR: *important*) co wiąże się z przyznaniem finansowania w 65%, a dodatkową korzyść względem aktualnej praktyki klinicznej (ASMR) na poziomie V (HAS 2022).

Niemiecki **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)** 16 lutego 2022 roku opublikował swoją analizę celem której było porównanie tofacytynibu z komparatorami w następujących trzech sytuacjach klinicznych:

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

1. u pacjentów powyżej 2. roku życia z aktywnym MIZS z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie klasycznymi LMPCh (wliczając metotreksat) – dla których za komparator uznano włączenie terapii biologicznymi LMPCh (adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub tocilizumabem) w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii (w zależności od wskazań i tolerancji MTX)
2. u pacjentów powyżej 2. roku życia z aktywnym MIZS z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie 1 lub więcej biologicznymi LMPCh – dla których za komparator uznano zmianę terapii biologicznej na inną (abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, tocilizumab) w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii (w zależności od wskazań i tolerancji MTX)
3. u pacjentów powyżej 2. roku życia z aktywnym mŁZS z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie klasycznymi LMPCh (wliczając metotreksat) – dla których za komparator uznano etanercept (mimo obecnej rejestracji od 12 roku życia w tym wskazaniu)

W świetle badań naukowych dostarczonych przez wnioskujący podmiot – niebędących bezpośrednimi porównaniami wnioskowanego leku z komparatorami – Instytut nie dostrzega dodatkowej korzyści w stosowaniu tofacytynibu w odniesieniu do żadnego z wyżej wymienionych komparatorów. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie przeprowadzono żadnych porównań pośrednich, jak uczyniły to inne agencje zagraniczne (*IQWiQ 2022*).

Miesiąc później – 3 marca 2022 roku – **Gemainsamer Bundesausschuss (GBA)** opublikowało raport dotyczący leku Xeljanz w analizowanym wskazaniu. Agencja podzieliła grupy 1. i 2. zaproponowane przez IQWiQ na dwie podgrupy – a) otrzymujące tofacytynibu w monoterapii oraz b) w skojarzeniu z metotreksatem. GBA również nie wskazało dodatkowych korzyści kosztowych płynących ze stosowania tofacytynibu w odniesieniu do żadnej z wymienionych sytuacji klinicznej, jednak zdecydowało o refundacji tofacytynibu (*GBA 2022*).

Leki finansowane na terenie Anglii i Walii podlegają refundacji decyzją NHS, która jest opracowywana w oparciu o dwa źródła: raporty agencji AWTC i NICE. AWMSG podejmuje decyzje dotyczące rozpoczęcia oceny leku biorąc pod uwagę przyszły program NICE. Jeśli w planach NICE jest publikacja ostatecznej decyzji tego samego leku w ciągu 12 miesięcy od daty dopuszczenia leku do obrotu to zazwyczaj komitet AWMSG odstępkuje od podjęcia własnej oceny. Wobec powyższego, z uwagi na wydaną już ocenę leku Xeljanz przez NICE, AWMSG nie przeprowadziło własnej analizy (*AWTC 2021*). Agencja **National Institute for Health and Care Excellence** 20 października 2021 r. opublikowała pozytywną rekomendację dla objęcia refundacją tofacytynibu w analizowanym wskazaniu, jeśli inhibitor TNF-alfa jest

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

przeciwwskazany lub nie zapewnia odpowiedniej kontroli choroby oraz jeśli firma zapewni tofacytynib zgodnie z umową komercyjną (ang. *commercial arrangement*).

W toku swojej analizy Instytut zauważa, że do opcji terapeutycznych używanych u pacjentów z MIZS z niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh należą adalimumab, etanercept oraz tocilizumab, a w przypadku mŁZS jest to etanercept. W badaniach klinicznych tofacytynib okazuje się skuteczniejszy niż placebo. Nie istnieją bezpośrednie porównania tofacytynibu z wymienionymi komparatorami, ale w świetle porównań pośrednich wydaje się, że tofacytynib jest porównywalnie skuteczny (*non-inferior*) co adalimumab i tocilizumab (brak dowodów dla porównań z etanerceptem), pomimo braku danych długofalowych (dane dotyczące tofacytynibu użyte w porównaniu obejmowały okres 44 tygodni). Biorąc pod uwagę, że tofacytynib jest porównywalny cenowo z tocilizumabem, ale droższy niż adalimumab i etanercept – rekomenduje się go jedynie jeśli wymienione inhibitory TNF-alfa okazały się nieskuteczne lub są przeciwwskazane (*HAS 2022*).

Irlandzkie towarzystwo **National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)** 8 września 2021 opublikowało rekomendację dla refundacji leku Xeljanz w analizowanym wskazaniu w trybie przyspieszonym (ang. *rapid review*). Pełny tekst decyzji nie jest dostępny publicznie, natomiast zalecane jest wykonanie pełnej analizy HTA celem oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej stosowania leku w porównaniu z obecnym standardem opieki występującym w Irlandii. Lek Xeljanz uzyskał refundację po negocjacjach ceny z NHS w marcu 2022 roku (*NCPE 2023*).

W wyszukiwaniu nie znaleziono zaleceń rekomendacyjnych wydanych przez PTAC, SMC ani CADTH dla leku Xeljanz w analizowanym wskazaniu.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Populację docelową leku Xeljanz stanowią chorzy w wieku  $\geq 2$  i  $< 18$  r.ż., spełniający kryteria rozpoznania:

- Wielostawowej i nielicznostawowej rozszerzającej się postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym

albo

- młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwpalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

W związku ze zróżnicowaniem populacji docelowej, obejmującej zarówno pacjentów z wskazanymi powyżej „klasycznymi” postaciami MZIS, jak i pacjentów z mŁZS dobór komparatorów zostanie przeprowadzony odrębnie dla tych dwóch podgrup pacjentów.

**Xeljanz (tofacetynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Pacjenci z MZIS

Odnalezione aktualne wytyczne kliniczne rekomendują następujące leczenie w analizowanych populacjach:

- u chorych z wMIZS: adalimumab (GKJR 2022, ACR 2019), etanercept (GKJR 2022, ACR 2019), golimumab (GKJR 2022, ACR 2019), infliksymab (GKJR 2022, ACR 2019), tocilizumab (GKJR 2022, ACR 2019), abatacept (GKJR 2022, ACR 2019);
- u chorych z nMIZS: adalimumab (GKJR 2022, ACR 2021), etanercept (GKJR 2022, ACR 2021), certolizumab pegol (ACR 2021), golimumab (GKJR 2022, ACR 2021), infliksymab (ACR 2021), kanakinumab (ACR 2021), anakinra (ACR 2021), tocilizumab (ACR 2011), abatacept (ACR 2019);
- u chorych z MIZS z ZBNO: adalimumab lub infliksymab (ACR 2019a, CRA 2023, SNFMI 2023, SHARE 2018) lub tocilizumab (CS 2023, SHARE 2018) lub rytuksymab (SHARE 2018).

Spośród rekomendowanych terapii w analizowanych populacjach w Polsce finansowane są adalimumab, etanercept oraz tocilizumab, udostępniane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” (załącznik B.33. do Obwieszczenia MZ 30/08/2023)”.

W poniższej tabeli szczegółowo przedstawiono możliwości leczenia chorych z poszczególnymi postaciami MIZS w obowiązującym programie lekowym w odniesieniu do kryteriów rejestracyjnych dla tofacytynibu oraz potencjalnych komparatorów oraz kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego dla tofacytynibu, JIA-I. Pełne kryteria rejestracyjne poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym z przeznaczeniem dla pacjentów z rozpatrywanymi postaciami MZIS zamieszczono w tabeli w załączniku 10.1.

Tabela 39. Porównanie kryteriów obowiązującego programu lekowego z kryteriami rejestracyjnymi dla tofacytynibu zaaprobowanymi przez EMA dla TOF i potencjalnych komparatorów oraz kryteriami włączenia do badania JIA-I pod kątem oceny możliwości leczenia poszczególnych postaci MIZS.

	kategoria	Wiek	Postać choroby				
			wMIZS		nMIZS		MIZS z ZBNO <sup>^</sup>
			RF+	RF-	rozszerzające	przetrwale	
wskazanie rejestracyjne	ADA	≥2 lat	tak	tak	nie	nie	tak
	ETA	≥2 lat	tak	tak	tak	nie	nie
	TOC	≥2 lat	tak	tak	tak	nie	nie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

	TOF	≥2 lat	tak	tak	tak	nie	nie
	Populacja badania JIA-I	≥2 lat	tak	tak	tak	nie	nie
program B.33./ wnioskowany program	ADA	≥2 lat	tak	tak	tak	tak	tak
	ETA	≥4 lat	tak	tak	tak	tak	tak
	TOC	≥2 lat	tak	tak	tak	tak	tak
	TOF	≥2 lat	tak	tak	tak	tak	tak

Objaśnienie skrótów i symboli: ADA – adalimumab, ETA – etanercept, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, młZS – młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów, nMIZS – MIZS o początku nielicznostawowym, wMIZS – MIZS o początku wielostawowym; PL – program lekowy, RF – czynnik reumatoidalny (z ang. *rheumatoid factor*), TOC – tocilizumab, ZBNO – zapalenie błony naczyniowej oka (z ang. *uveitis*), \* włączeni do analizy eksploracyjnej (z ang. *exploratory analysis*);

^ postać niewyszczególniona według klasyfikacji ILAR 2001 ani ICD-10/11.

Dla chorych na wMZIS dostępne jest leczenie adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem. Rozpatrując podgrupę pacjentów z nMZIS widocznym jest, że refundacji również podlegają adalimumab, etanercept i tocilizumab, zarówno w leczeniu nMIZS rozszerzającej i nMIZS przetrwałej. Należy przy tym podkreślić, że leki te udostępnione są dla populacji pacjentów z nMIZS przetrwałą pomimo braku ich rejestracji do leczenia tej postaci choroby. Populacja wnioskowana dla tofacytynibu obejmuje tylko pacjentów z nMIZS rozszerzającym, czyli postacią choroby, gdy w momencie rozpoznania zajętych było od 1 do 4 stawów, ale w przebiegu choroby doszło do rozszerzenia objawów i zajętych zostało co najmniej 5 stawów.

Klasyfikacja ILAR nie wydzieliła podgrupy chorych z ZBNO (patrz rozdział 2.3), jednak grupa pacjentów z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka jest ujmowana w wytycznych klinicznych – jako terapie możliwe do zastosowania wskazywane są leki finansowane w warunkach polskich dla pacjentów z MZIS z ZBNO w programie lekowym tj. adalimumab, etanercept i tocilizumab, chociaż jedynie adalimumab posiada rejestrację w leczeniu MZIS z ZBNO. Nie jest to populacja wnioskowana dla tofacytynibu.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy wskazać, że **adalimumab, etanercept i tocilizumab stanowią właściwy komparator dla tofacytynibu w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS, stosowane zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego tj.**

- adalimumab – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku ≥2 lat;
- etanercept – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku ≥4 lat;
- tocilizumab w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku ≥2 lat.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



## Pacjenci z mŁZS

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi u chorych z mŁZS rekomenduje się adalimumab (GKJR 2022), etanercept (GKJR 2022), golimumab (GKJR 2022). Oprócz terapii rekomendowanych przez towarzystwa naukowe w przeglądach literatury u chorych z mŁZS do leczenia tej grupy pacjentów zarejestrowany jest także nowy lek – sekukinumab. Lek ten jest, jako jedyny spośród wymienionych powyżej, objęty od lipca 2023 r. finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” (załącznik B.33. do Obwieszczenia MZ 30/08/2023)” w populacji chorych na mŁZS. Kryteria włączenia do wspomnianego programu lekowego zakładają objęcie refundacją pacjentów w wieku od 6 roku życia spełniających kryteria rozpoznania mŁZS ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z przytoczonymi w kryteriach włączenia do programu wymaga się postawienia rozpoznania mŁZS zgodnie z kryteriami ILAR: mŁZS rozpoznaje się u pacjentów z zapaleniem stawów i łuszczyką lub zapaleniem stawów i łuszczyką u krewnego I stopnia (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 2.3). Odpowiada to więc kryteriom przyjętym we wnioskowanym programie lekowym dla tofacytynibu. Z tego względu należy uznać, że **właściwy komparator dla tofacytynibu w leczeniu pacjentów z mŁZS stanowi sekukinumab stosowany zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego tj. w podgrupie chorych z mŁZS w wieku ≥6 lat.**

## Podsumowanie

Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz finansowanie leczenia MIZS w Polsce należy wskazać, że właściwymi komparatorami dla tofacytynibu będą wszystkie leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, zalecane wytycznymi

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

kliničnymi u pacjentów z diagnozą MIZS o przebiegu wielostawowym, nielicznostawowym rozszerzającym lub mŁZS, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie  $\geq 2$  LMPCh. Jako komparatory przyjęto:

- adalimumab – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 2$  lat;
- etanercept – w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 4$  lat;
- tocilizumab w leczeniu pacjentów z nMIZS lub wMIZS w wieku  $\geq 2$  lat;
- sekukinumab – w leczeniu pacjentów z mŁZS w wieku  $\geq 6$  lat;
- placebo/leczenie standardowe (SoC) – komparator dodatkowy.

Pełną listę potencjalnych komparatorów uwzględniającą kwestię ich rekomendacji i refundacji w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Rekomendacja i refundacja potencjalnych komparatorów w analizowanych wskazaniach.

Terapia			Towarzystwa rekomendujące terapię u chorych z:				Sposób finansowania	Przyjęte jako komparator
Mechanizm działania	Lek	skrót	wMIZS	nMIZS	MIZS z ZBNO	mŁZS		
inhibitor TNF	adalimumab	ADA	GKJR 2022, ACR 2019	GKJR 2022, ACR 2021	ACR 2019a, CRA 2023, SNFMI 2023, PSO 2022, SHARE 2018	GKJR 2022	B.33. <sup>abd</sup>	TAK <sup>ab</sup>
	etanercept	ETA	GKJR 2022, ACR 2019	GKJR 2022, ACR 2021	-	GKJR 2022	B.33. <sup>abd</sup>	TAK <sup>ab</sup>
	certolizumab pegol	CER	-	ACR 2021	-	-	brak	NIE
	golimumab	GOL	GKJR 2022, ACR 2019	GKJR 2022, ACR 2021	-	GKJR 2022	brak	NIE
	infliksymab	INF	GKJR 2022, ACR 2019	ACR 2021	ACR 2019a, CRA 2023, SNFMI 2023, PSO 2022, SHARE 2018	-	brak	NIE
inhibitor IL-1	kanakinumab	KAN	-	ACR 2021	-	-	brak	NIE
antagonista receptora IL-1	anakinra	ANA	-	ACR 2021	-	-	brak	NIE
antagonista receptora IL-6	tocilizumab	TOC	GKJR 2022, ACR 2019	ACR 2021	CS 2023, PSO 2022, SHARE 2018	-	B.33 <sup>abd</sup>	TAK <sup>ab</sup>
inhibitor IL-17A	sekukinumab	SEK	-	-	-	-	B.33 <sup>c</sup>	TAK <sup>c</sup>

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Terapia		Towarzystwa rekomendujące terapię u chorych z:					Sposób finansowania	Przyjęte jako komparator
Mechanizm działania	Lek	skrót	wMIZS	nMIZS	MIZS z ZBNO	młZS		
selektywny modulator kostymulacji limfocytów T	abatacept	ABA	GKJR 2022, ACR 2019	ACR 2021	PSO 2022	-	brak	NIE

Objaśnienie skrótów i symboli:

a – w ramach populacji wMIZS; b – w ramach populacji nMIZS; c – w ramach populacji młZS

ACR – *American College of Rheumatology*, GKJR – *Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie*, IL – interleukina, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, młZS – młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, nMIZS – MIZS o przebiegu nielicznostawowym, TNF – czynnik martwicy nowotworów (z ang. *tumor necrosis factor*), wMIZS – MIZS o przebiegu wielostawowym.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 8 Dobór punktów końcowych

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

Ocena śmiertelności w chorobach reumatoidalnych jest utrudniona, ze względu na specyfikę tego schorzenia (przewlekły proces zapalny) oraz dostępność skutecznych terapii biologicznych. Czas życia z rozpoznaniem MIZS uległ istotnemu wydłużeniu, a w grupie chorych u których włączono skuteczne leczenie we wczesnych okresach choroby i monitorowano jej przebieg, wyrównał się ze średnią życia populacji ogólnej (Program 2016). Biorąc dodatkowo pod uwagę ocenę w populacji pediatrycznej oraz dostępne dane w badaniach klinicznych nie zakładano pełnej oceny przeżycia całkowitego, natomiast w ramach analizy bezpieczeństwa raportowano informacje o odnotowanych ewentualnych zgonach.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą przewlekłą stanowiącą przede wszystkim przyczynę niepełnosprawności i inwalidztwa. W znaczący sposób wpływa na wszystkie aspekty jakości życia związanej ze zdrowiem, zwłaszcza z funkcjonowaniem fizycznym (Weiss 2023).

Europejska Agencja Leków wskazuje, że dobór głównych punktów końcowych zależy od postaci MIZS i rodzaju badania. Dla równoległych badań z randomizacją jako główne punkty końcowe przyjmuje się zmianę w zbiorze głównych zmiennych MIZS wg pediatrycznego ACR (z ang. *ACR paediatric core set criteria*) / JIA/ACR, do których należą (CHMP 2015):

- całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA),
- całościowa ocena samopoczucia dziecka przez rodzica/pacjenta (PaGA),
- funkcjonowanie fizyczne (z ang. *functional ability*),
- liczba stawów objętych aktywnym zapaleniem,
- liczba stawów z ograniczoną ruchomością,
- wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP),
- wystąpienie gorączki (tylko w przypadku MIZS o przebiegu uogólnionym).

Dla badań z randomizacją typu *withdrawal* (z ang. *randomised withdrawal design study*) za główne punkty końcowe należy uznać **procent pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby** lub **czas do jego wystąpienia**. Jako definicję zaostrzenia uznaje się  $\geq 30\%$  pogorszenie w  $\geq 3$  z 6 głównych

zmiennych i  $\geq 30\%$  poprawa w  $\leq 1$  zmiennej. W badaniach wymagane jest podanie definicji zaostrzenia choroby (CHMP 2015).

**Głównym celem leczenia MIZS wskazywanym w wytycznych postępowania jest zmniejszenie aktywności choroby, a docelowo osiągnięcie minimalnej aktywności choroby lub jej remisji (ITF 2018)** w związku z czym zalecane jest stosowanie tych parametrów jako punktów końcowych w badaniach klinicznych (CHMP 2015). **Istotne jest wprowadzenie pojęć takich jak: minimalna aktywność choroby** (z ang. *minimal disease activity*) i **choroba nieaktywna** (z ang. *inactive disease*) / **remisja** (w przypadku leczenia do celu [z ang. *treat to target approach*]) (CHMP 2015).

W związku z niedawnymi postępami w terapii powstały nowe preferowane punkty końcowe odzwierciedlające niską aktywność choroby lub jej remisję. Zalicza się do nich: **minimalną aktywność choroby i chorobę nieaktywną** w oparciu o skalę JADAS oraz **chorobę nieaktywną i remisję** w oparciu o kryteria ACR. Niedawno opracowano punkty odcięcia wyników w skali JADAS odpowiadające różnym poziomom aktywności choroby. Do kryteriów nieaktywnej choroby wg ACR wlicza się: brak zapalenia stawów, brak objawów MIZS uogólnionego, brak zapalenia błony naczyniowej oka, markery zapalne w normie, PhGA w normie oraz brak sztywności porannej. Kiedy powyższe kryteria są spełnione przez 6 kolejnych miesięcy, uznaje się, że pacjent jest w **remisji klinicznej na farmakoterapii** (z ang. *clinical remission on medication*). Jeżeli kryteria są spełnione przez 12 kolejnych miesięcy bez przyjmowania żadnych leków związanych z leczeniem MIZS pacjenta uznaje się za będącego w fazie **remisji klinicznej bez farmakoterapii** (z ang. *clinical remission off medication*) (CHMP 2015).

Powszechnie stosowanymi w codziennej praktyce, jak i od wielu lat w badaniach klinicznych są wskaźniki odpowiedzi na leczenie wg ACR: **ACR Pedi 30, 50, 70, 90 oraz 100** (Giannini 1997). **Kryteria poprawy według ACR (Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90 i Pedi 100)** służą do pomiaru zmiany aktywności choroby w stosunku do poziomu wyjściowego, w związku z czym są używane jako narzędzie do oceny klinicznie istotnej poprawy w aktywności choroby. ACR Pedi 30 wymaga co najmniej 30% poprawy w  $\geq 3$  z 6 głównych zmiennych przy jednoczesnym  $>30\%$  pogorszeniu w  $\leq 1$  zmiennej. Kolejne wskaźniki obliczane są analogicznie dla ich wartości liczbowej. Poziom oczekiwanej poprawy powinien być z góry ustalony, mający znaczenie kliniczne a wyniki powinny być istotne statystycznie. Oczekuje się zademonstrowanie istotnego klinicznie zmniejszenia aktywności choroby, takiego jak ACR Pedi 70. W uzasadnionych przypadkach, za główne punkty końcowe można przyjąć ACR Pedi 30 lub 50 u pacjentów wykazujących trudności w leczeniu (CHMP 2015). Wskaźniki te są powszechnie stosowane w badaniach klinicznych, co

#### Xeljanz (tofacetyninib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

umożliwia przeprowadzenie szerokiego porównania pośredniego (*Giannini 1997*). Ograniczeniem wynikającym ze stosowania ACR Pedi jest brak informacji o bezwzględnej aktywności choroby. Z tego powodu powstało zwalidowane narzędzie do pomiaru **bezwzględnej aktywności choroby – skala JADAS** (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), oparta o 4 główne zmienne z ACR Pedi: PhGA, PaGA, liczba stawów z aktywnym zapaleniem oraz markery stanu zapalnego (*CHMP 2015*). Spośród wskaźników aktywności choroby najczęściej stosowany w praktyce klinicznej jest **JADAS-27** (dotyczący oceny 27 stawów, ale stosuje się także JADAS-10 [zakres punktacji 0-40] oraz JADAS-71 [zakres 0-101]). W przypadku JADAS-27 wynik oceny mieści się w zakresie od 0-57 punktów, i większy oznacza większą aktywność choroby. Skala obejmuje sumę 4 zmiennych:

- całkowita ocena aktywności choroby wg lekarza (0–10 VAS)
- ocena samopoczucia przez pacjenta/rodzica/opiekuna (0–10 VAS)
- liczba stawów z czynnym zapaleniem (27 stawów ocenianych w przypadku JADAS-27)
- OB przeliczany na wyniki w zakresie 0–10 pkt.

Skale aktywności wg według JADAS-27 wynoszą: wysoka aktywność (wynik >8,5 punktu), umiarkowana aktywność (wynik 3,9-8,5 punktów), minimalna aktywność (wynik ≤3,8 punktów), niska aktywność choroby (1,1-3,8 punktów) oraz brak aktywności choroby (wynik ≤1).

Obok powyżej wspomnianych skal łączących poszczególne objawy podmiotowe i przedmiotowe, jako punkty końcowe należy także wskazać niezależnie elementy poszczególne, takie jak **liczba stawów objętych zapaleniem, liczba stawów z ograniczoną ruchomością, ocena funkcjonowania fizycznego (w skali CHAQ-DI), całościową ocenę aktywności choroby przez lekarza (PhGA), całościową ocenę samopoczucia dziecka przez rodzica/pacjenta (PaGA)**, oraz markery stanu zapalnego: **OB** lub **CRP** (*CHMP 2015*).

Ze względu na specyfikę schorzenia (postępująca niepełnosprawność oraz inwalidztwo) w analizie skuteczności należy uwzględnić ocenę niepełnosprawności. Powszechnie stosowanym jest kwestionariusz oceny zdrowia i niepełnosprawności dziecka **CHAQ-DI** (*Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index*), będący też składową skali ACR Pedi .

Ocena **ogólnej jakości życia** może być przeprowadzona za pomocą kwestionariusza **EQ-5D**, najczęściej stosowanego narzędzia oceny jakości życia związanej z chorobą (ang. *health-related quality of life*, HRQOL). Można stosować też specyficzne kwestionariusze dotyczące objawów charakterystycznych dla MIZS i innych chorób reumatycznych, np. kwestionariusz **JAQQ** (z ang. *Juvenile Arthritis Quality Of Life*

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

*Questionnaire*), **PedQL-RM 3.0** (z ang. *Pediatric Quality Of Life Inventory Rheumatology Module 3.0*) czy **PRQL** (z ang. *Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale*) (EULAR OM 2023).

Z perspektywy doboru punktów końcowych jest także przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii – ocena częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia. W ocenie należy uwzględnić również ocenę specyficznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Do grupy zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należą: zdarzenia wątrobowe, półpasiec – postać ciężka i nieciężka, ciężkie zakażenia.

Szczegółowa charakterystyka stosowanych narzędzi oceny, w tym punkty odcięcia oraz konstrukcję zawarto w rozdziale 10.6.

#### **Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu pacjentów z aktywną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4. (*Higgins 2023*).

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

Tabela 41. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 2</math> i <math>&lt; 18</math> lat (dla TOF, ADA, TOC) lub <math>\geq 4</math> i <math>&lt; 18</math> lat (dla ETA) lub <math>\geq 6</math> i <math>&lt; 18</math> lat (dla SEK),</li> <li>▪ <b>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</b> (TOF, ADA, TOC, ETA)</li> <li>▪ <b>wielostawowa postać (wMIZS) lub nielicznostawowa rozszerzająca się (nMIZS)</b> z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>▪ dopuszczano badania uwzględniające ogólnie MIZS o obecnie przebiegu wielostawowym, obejmujące postacie choroby o początku uogólnionym (w przeszłości), przy nieobecności aktualnie objawów układowych, spełniające aktualnie kryteria włączenia ze względu na liczbę zajętych stawów</li> <li>▪ dopuszczano badania włączające także inne postacie MIZS (np. ERA), poszukując wyników w populacjach docelowych</li> </ul>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów</b> (mŁZS) (TOF, SEK) rozpoznane zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwpalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania</li> </ul>	
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>tofacytynib (TOF)</b> w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak przeciwwskazań do stosowania w aktualnej ChPL</li> <li>▪ dawkowanie niezgodnie z ChPL</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>MIZS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>adalimumab (ADA)</b> – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;</li> <li>▪ <b>etanercept (ETA)</b> – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;</li> <li>▪ <b>tocilizumab (TOC)</b> – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;</li> </ul> </li> <li>▪ <b>placebo/leczenie standardowe (SoC)</b></li> <li>▪ <b>mŁZS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>sekukinumab (SEK)</b> w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX);</li> <li>▪ <b>placebo/leczenie standardowe (SoC)</b></li> </ul> </li> <li>▪ W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie tofacytynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych, wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT przez wspólny komparator – placebo/leczenie standardowe (SoC).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ komparatory inne niż zdefiniowane</li> <li>▪ brak przeciwwskazań do stosowania w aktualnej ChPL</li> <li>▪ dawkowanie niezgodnie z ChPL</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Skuteczność kliniczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaostrzenia choroby (<i>JIA flare</i>), czas do zaostrzenia choroby;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena farmokokinyty/farmoakodynamiki</li> <li>▪ badania eksperymentalne wczesnych faz I/II</li> </ul>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR 30, 50, 70, 90, 100;</li> <li>▪ Brak aktywności choroby (z ang. <i>JIA/ACR-ID inactive disease</i>);</li> <li>▪ Remisja kliniczna – <i>JIA/ACR-ID</i> przez przynajmniej 6 miesięcy (z ang. <i>JIA/ACR clinical remission</i>);</li> <li>▪ Aktywność choroby w skali JADAS (<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>), choroba minimalnie aktywna (JADAS-MAD), brak aktywności choroby (JADAS-ID);</li> <li>▪ Liczba stawów z aktywnym zapaleniem (z ang. <i>number of joints with active arthritis</i>);</li> <li>▪ Liczba stawów z ograniczoną ruchomością (z ang. <i>number of joints with limitation of motion</i>);</li> <li>▪ Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI (<i>Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index</i>);</li> <li>▪ Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA, z ang. <i>physician's global evaluation of overall disease activity</i>);</li> <li>▪ Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica (PaGA, z ang. <i>parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing</i>);</li> <li>▪ Jakość życia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Bezpieczeństwo</b></li> <li>▪ <b>Tofacytynib</b> – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych w zdefiniowanej populacji do włączonych badań lub wyniki długoterminowej obserwacji z włączonych prób.</li> <li>▪ <b>Komparatory (porównanie pośrednie)</b> – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

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

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Xeljanz w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Xeljanz w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Xeljanz jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Xeljanz w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na aktywną postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh.

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

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

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10 Załączniki

### 10.1 Wskazania rejestracyjne substancji czynnych stanowiących komparatory

Tabela 42. Wskazania rejestracyjne substancji czynnych stanowiących komparatory.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	wMIZS	nMIZS		MIZS z ZBNO	mŁZS
			rozszerzające	przetwarte		
ADA	Amgevita	Produkt AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs okazała się niewystarczająca.	-	-	Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub, gdy jest ono nietolerowane, lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe	-
ETA	Enbrel	Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) [...] u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu	Leczenie [...] rozwiniętego ( <i>extended</i> ) skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu			Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.
TOC	RoActrema	Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu	Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest			

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny [...] u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

wskazany w leczeniu [...] z postacią nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

SEK Cosentyx

Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10.2 Opis komparatorów

### 10.2.1 Opis komparatora – Amgevita (adalimumab, ADA)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Amgevita z dnia 18 stycznia 2023 r. W przypadku szczegółowych odwołań do konkretnych punktów, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu (*ChPL Amgevita 2023*).

Tabela 43. Opis komparatora – Amgevita (adalimumab).

Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu wytłuszczono)	AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce <b>EU/1/16/1164/001 – 1 opakowanie</b> AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce EU/1/16/1164/002 – 1 opakowanie <b>EU/1/16/1164/003 – 2 opakowania</b> EU/1/16/1164/004 – 4 opakowania EU/1/16/1164/005 – 6 (3x2) wielopak AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym EU/1/16/1164/006 – 1 opakowanie EU/1/16/1164/007 – 2 opakowania EU/1/16/1164/008 – 4 opakowania EU/1/16/1164/009 – 6 (3x2) wielopak

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



## Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: b/d
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18 stycznia 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ).
Kod ATC	L04AB04
Dostępne preparaty (podano jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu)	EU/1/16/1164/001, AMGEVITA 20 mg, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, ampułkostrzykawka (szklana), 0,4 ml (50 mg/ml), 1 ampułkostrzykawka EU/1/16/1164/003, AMGEVITA 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne, ampułkostrzykawka (szklana), 0,8 ml (50 mg/ml), 2 ampułkostrzykawki
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b><u>Mechanizm działania</u></b></p> <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 0,1-0,2 nM).</p>
	<p><b><u>Działanie farmakodynamiczne</u></b></p> <p>Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia. Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF-<math>\alpha</math>. Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.</p>
	<p><b><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></b></p> <p><b>Wchłanianie i dystrybucja</b></p> <p>Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań przeprowadzonych z produktem referencyjnym wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były</p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (VSS) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy. Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki. Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV- współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat. U pacjentów z WMIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m<sup>2</sup> pc., średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat. U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, po podawaniu dawki 24 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wyniosły 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat. Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartrropatią bez zmian radiograficznych, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym w 68. tygodniu wynosiło 8,0 ± 4,6 µg/ml. U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii. Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień pacjentom, należącym do populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie ± SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV). U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. trough) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia łącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml. Ekspozycja adalimumabu u młodzieży z HS była przewidziana na podstawie modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej opartej na farmakokinetyce krzyżowej u innych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (łuszczycy dziecięcej, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniewskiego-Crohna u dzieci i młodzieży i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych). Zalecany schemat dawkowania u młodzieży z HS wynosi 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ ekspozycja na adalimumab może mieć wpływ na wielkość ciała, młodzież o większej masie ciała i niewystarczającej odpowiedzi może odnieść korzyść z otrzymywania zalecanej dawki 40 mg na tydzień. U pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. U pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  u pacjentów  $\geq 40$  kg (160/80 mg) oraz  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  u pacjentów  $< 40$  kg (80/40 mg). U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie ( $\pm$ SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły  $9,5 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz  $3,5 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie ( $\pm$ SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg co tydzień) oraz  $6,7 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  (20/10 mg co tydzień). U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12  $\mu\text{g/ml}$ . U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8  $\mu\text{g/ml}$ . Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$ . W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie ( $\pm$  SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$ . U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki wysycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu zero, a następnie począwszy od tygodnia 1. dawki 40 mg co drugi tydzień, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10  $\mu\text{g/ml}$ . Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując modelowanie populacyjne i symulację w oparciu o farmakokinetykę adalimumabu w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg raz w tygodniu. Farmakokinetyka populacji i farmakokinetyczne/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja przewidywały porównywalną ekspozycję i skuteczność adalimumabu u pacjentów leczonych 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z 40 mg co tydzień (w tym u dorosłych pacjentów z RZS, HS, UC, CD lub Ps, u pacjentów z młodzieńczym HS oraz u dzieci i młodzieży  $\geq 40$  kg z CD i UC). Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z wMIZS (pJIA i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ). Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA, odpowiednio „czysta” lub „prawie czysta”. Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta” lub „prawie czysta” zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

**Wydalenie**

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1 300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies- AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

**Niewydolność wątroby lub nerek**

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

## Wskazanie

**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Produkt leczniczy AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARDs), w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Produkt AMGEVITA stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

**Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów****Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów**

Produkt AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej DMARDs okazała się niewystarczająca.

Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumab nie był badany u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

**Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

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

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

**Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

**Łuszczykowe zapalenie stawów**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane DMARDs, okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

**Łuszczyca**

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

#### **Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

#### **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### **Choroba Leśniowskiego-Crohna**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych 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.

#### **Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

#### **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

#### **Zapalenie błony naczyniowej oka**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

#### **Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci**

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub, gdy jest ono nietolerowane, lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat jest zależna od masy ciała pacjenta: 20 mg co drugi tydzień u pacjentów z masą <math>\geq 10</math> kg i <math>&lt; 30</math>kg, 40 mg co drugi tydzień u pacjentów z masą <math>\geq 30</math>kg. Produkt AMGEVITA podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie. Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>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).</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><b>Identyfikowalność produktu</b> W celu ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.</p> <p><b>Zakażenia</b> Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem AMGEVITA. Wydalanie adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenia produktem AMGEVITA nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem AMGEVITA (patrz Inne zakażenia oportunistyczne). Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem AMGEVITA wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu AMGEVITA należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu AMGEVITA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.</p> <p><b>Ciężkie zakażenia</b> U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznice spowodowaną: zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis. Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznice. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.</p> <p><b>Gruźlica</b> U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu, dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego</p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w Karcie Przypominającej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.3). We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu AMGEVITA, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu AMGEVITA należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia. Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica. Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem AMGEVITA lub po jego zakończeniu.

#### **Inne zakażenia oportunistyczne**

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

#### **Reaktywacja zapalenia wątroby typu B**

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

#### **Zaburzenia neurologiczne**

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu AMGEVITA u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie

#### **Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



### Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

podawania produktu AMGEVITA, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

#### **Reakcje alergiczne**

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksję po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu AMGEVITA i rozpocząć właściwe leczenie.

#### **Działanie immunosupresyjne**

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

#### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF. Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży, leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki niezłazniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu AMGEVITA. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.8). Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu AMGEVITA u tych pacjentów (patrz punkt 4.8). Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą, leczonych w przeszłości metodą PUVA należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem AMGEVITA. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, zgłaszano również czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgłaszano większą liczbę nowotworów

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



### Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinęcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) albo pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy podawać, w regularnych odstępach czasu, badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

#### Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt AMGEVITA 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, bledność). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

#### Szczepienia

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

#### Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt AMGEVITA u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). AMGEVITA jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem AMGEVITA u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

#### Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem AMGEVITA może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długofalowego leczenia produktem AMGEVITA na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem AMGEVITA u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.8).

#### Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Amgevita (adalimumab)

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem 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 produktu AMGEVITA w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu AMGEVITA z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

#### Operacje chirurgiczne

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

#### Niedrożność jelita cienkiego

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 lat (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 lat (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

#### Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Leczenie produktem AMGEVITA powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt AMGEVITA jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem AMGEVITA powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta”.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt AMGEVITA, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Amgevita* i inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną *adalimumab* są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” oraz innych programów lekowych (załącznik do MZ 30/08/2023). W poniższej tabeli podsumowano finansowanie tych leków.

Tabela 44. Leki zawierające substancję czynną „adalimumab” refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023)”.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	452,06	474,66	272,16	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1808,22	1898,63	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1944,00	2041,20	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1944,00	2041,20	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1448,81	1521,25	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1448,81	1521,25	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we	1 wstrzykiwacz 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	646,92	679,27	544,32	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwaczu, 40 mg								
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1036,80	1088,64	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 80 mg	1 wstrzykiwacz 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1036,80	1088,64	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10.2.2 Opis komparatora – Enbrel (etanercept, ETA)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Enbrel z dnia 6 lipca 2023 r. W przypadku szczegółowych odwołań do konkretnych punktów, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu (*ChPL Enbrel 2023*).

Tabela 45. Opis komparatora – Enbrel (etanercept).

Opis komparatora – Enbrel (etanercept)	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG
	Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu wytłuszczono)	EU/1/99/126/002
	<b>EU/1/99/126/003</b>
	EU/1/99/126/004
	EU/1/99/126/005
	EU/1/99/126/013
	EU/1/99/126/014
	EU/1/99/126/015
	EU/1/99/126/016
	EU/1/99/126/017
	EU/1/99/126/018
	EU/1/99/126/019
	EU/1/99/126/020
	EU/1/99/126/021
	<b>EU/1/99/126/022</b>
	EU/1/99/126/023
	EU/1/99/126/024

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

	EU/1/99/126/025 EU/1/99/126/026 EU/1/99/126/027 EU/1/99/126/028 EU/1/99/126/029 EU/1/99/126/030 EU/1/99/126/031
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 lutego 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 lutego 2010 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	06.07.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ )
Kod ATC	L04AB01
Dostępne preparaty	EU/1/99/126/003, Enbrel 25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, podanie podskórne, proszek: fiolka (szklana); rozpuszczalnik: ampułkostrzykawka (szklana); proszek: 25 mg; rozpuszczalnik: 1 ml; 4 fiołki + 4 ampułkostrzykawki + 4 igły + 4 nasadki na fiołkę + 8 gazików; EU/1/99/126/022, Enbrel 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, podanie podskórne, proszek: fiolka (szklana); rozpuszczalnik: ampułkostrzykawka (szklana); proszek: 10 mg; rozpuszczalnik: 1 ml 4 fiołki + 4 ampułkostrzykawki + 4 igły + 4 nasadki na fiołkę + 8 gazików;
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

#### **Mechanizm działania**

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

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

#### **Wchłanianie**

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

#### **Dystrybucja**

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

#### **Eliminacja**

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

#### **Liniość**

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

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

**Specjalne grupy pacjentów****Zaburzenia czynności nerek**

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

**Zaburzenia czynności wątroby**

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

**Pacjenci w podeszłym wieku**

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

**Dzieci i młodzież****Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów**

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

**Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

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

**Reumatoidalne zapalenie stawów****Wskazanie**

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych 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

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



## Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

metotreksatem. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

**Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

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. Leczenie łuszczykowego 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.

**Łuszczykowe zapalenie stawów**

Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego 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 łuszczykowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

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

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

**Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych**

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).

**Łuszczyca zwykła (plackowata)**

Leczenie dorosłych z łuszczyką 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) (patrz punkt 5.1).

**Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży**

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

**Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów****Dawkowanie i sposób podawania**

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. Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>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 (patrz punkt 5.1). Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.</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><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><b>Zakażenia</b></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 (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne). Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.</p> <p><b>Gruźlica</b></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 kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel. W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni</p>
<p><b>Xeljanz (tofacytynib)</b></p>	<p>w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh</p>

### Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

#### **Nawrót zapalenia wątroby typu B**

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

#### **Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C**

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

#### **Równoczesne leczenie anakinrą**

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

#### **Równoczesne leczenie abataceptem**

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

#### **Reakcje alergiczne**

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

#### **Immunosupresja**

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych. U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

#### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8). 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 łitych 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  $\geq$  18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinęcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

##### **Rak skóry**

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

##### **Szczepienia**

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

##### **Powstawanie autoprzeciwciał**

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

##### **Reakcje hematologiczne**

#### **Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

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 bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

#### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

#### Leczenie skojarzone

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

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

#### Zastoinowa niewydolność serca

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

#### Alkoholowe zapalenie wątroby

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Enbrel (etanercept)

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.

#### 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 pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.

#### Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

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

#### Specjalne grupy pacjentów

##### **Pacjenci w podeszłym wieku**

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

##### **Dzieci i młodzież**

##### **Szczepienia**

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Enbrel* i inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną *etanercept* są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” oraz innych programów lekowych (załącznik do MZ 30/08/2023). W poniższej tabeli podsumowano finansowanie tych leków.

Tabela 46. Leki zawierające substancję czynną etanercept refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	550,80	578,34	578,34	B.33.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	1377,00	1445,85	1445,85	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	1026,00	1077,30	1077,30	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strzyk.	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.	bezpłatny	0

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



### 10.2.3 Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab, TOC)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego RoActemra z dnia 4 kwietnia 2023 r. W przypadku szczegółowych odwołań do konkretnych punktów, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu (*ChPL RoActemra 2023*).

Tabela 47. Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab).

Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)	
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 (preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu wytłuszczono)	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 EU/1/08/492/007 EU/1/08/492/008 EU/1/08/492/009 EU/1/08/492/010
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	4 kwietnia 2023 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)

<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
<b>Kod ATC</b>	L04AC07
<b>Dostępne preparaty</b> (podano jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu)	EU/1/08/492/001, RoActemra 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylne, fiolka (szkło), 4 ml, 1 fiolka EU/1/08/492/002, RoActemra 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylne, fiolka (szkło), 4 ml, 4 fiolki EU/1/08/492/003, RoActemra 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylne, fiolka (szkło), 10 ml, 1 fiolka EU/1/08/492/004, RoActemra 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylne, fiolka (szkło), 10 ml, 4 fiolki EU/1/08/492/005, RoActemra 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylne, fiolka (szkło), 20 ml, 1 fiolka EU/1/08/492/006, RoActemra 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylne, fiolka (szkło), 20 ml, 4 fiolki
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b><u>Mechanizm działania</u></b></p> <p>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 pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.</p> <p><b><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></b></p> <p>W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z RZS leczonych tocilizumabem obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia osocznego amyloidu A (SAA) i fibrynogenu. Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie tocilizumabu wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, przy czym zmniejszenie wartości tego parametru nie przekraczało granic normy. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, co jest spowodowane osłabieniem przez tocilizumab działania IL-6, stymulującej wytwarzanie hepcydyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia dostępności żelaza. U chorych leczonych tocilizumabem stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym poziomie do końca trwania leczenia. U zdrowych ochotników, którym podano tocilizumab w dawce od 2 do 28 mg/kg mc., 3 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki. U chorych na RZS zaobserwowano podobny sposób zmian liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu tocilizumabu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z COVID-19, którym podano dożylnie jedną dawkę tocilizumabu 8 mg/kg mc. zmniejszenie stężenia CRP do wartości mieszczących się w granicach normy obserwowano już w dniu 7.</p> <p><b><u>Właściwości farmakokinetyczne (podanie dożylne)</u></b></p> <p><b>Chorzy na uMIZS</b></p> <p>Farmakokinetyka tocilizumabu była określana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem bazy danych od 140 chorych na uMIZS leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała <math>\geq</math> 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. dożylnie podawaną co 2 tygodnie</p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)

(pacjenci o masie ciała < 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co tydzień (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 10 dni lub co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Po podaniu dożylnym około 90% stanu równowagi dynamicznej osiągnano do tygodnia 8., zarówno w schemacie dawkowania 12 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg), jak i 8 mg/kg mc. (masa ciała > 30 kg) w Q2W. U pacjentów z uMIZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 1,87 l, a obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 2,14 l, w związku z czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,01 l. Liniowy klirens leku oceniany jako parametr w farmakokinetycznej analizie populacji wynosił 5,7 mL/h. Okres półtrwania tocilizumabu u chorych na uMIZS wynosi do 16 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg mc. dla masy ciała ≥ 30 kg lub 12 mg/kg mc. dla masy ciała < 30 kg) w 12. tygodniu.

**Chorzy na wMIZS**

Farmakokinetyka tocilizumabu u pacjentów z wMIZS była opisywana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, obejmującej 237 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 10 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg) lub dawką 162 mg podawaną podskórnie co 3 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Po podaniu dożylnym około 90% stanu równowagi dynamicznej osiągnano do tygodnia 12. w przypadku dawki 10 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg) i do tygodnia 16. w przypadku dawki 8 mg/kg mc. (masa ciała ≥ 30 kg). Okres półtrwania tocilizumabu u chorych na wMIZS wynosi do 16 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg mc. dla masy ciała ≥ 30 kg lub 10 mg/kg mc. dla masy ciała < 30 kg) w stanie równowagi podczas przerwy w dawkowaniu.

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

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

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.

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.

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.

**Wskazanie****Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)

	<p>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 MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie 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. <i>chimeric antigen receptor</i>, CAR) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><b><u>Chorzy na wMIZS</u></b></p> <p>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><b><u>Sposób podawania</u></b></p> <p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy RoActemra należy podawać chorym na RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.</p> <p><b>Chorzy na RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 o masie ciała <math>\geq</math> 30 kg.</b></p> <p>Produkt leczniczy RoActemra należy rozcieńczyć do objętości 100 mL za pomocą jałowego, aprotogenego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) z zachowaniem zasad aseptyki.</p> <p><b>Chorzy na uMIZS, wMIZS i CRS o masie ciała &lt; 30 kg</b></p> <p>Produkt leczniczy RoActemra należy rozcieńczyć do końcowej objętości 50 mL za pomocą jałowego, aprotogenego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Czynne, ciężkie zakażenia, z wyjątkiem COVID-19.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>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><b>Chorzy na RZS, wMIZS i uMIZS</b></p> <p><b>Zakażenia</b></p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem (patrz punkt 4.3). Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.8). 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 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.

#### Gruźlica

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 przeciwpłatkowe. 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).

#### Reaktywacja zakażenia wirusowego

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

#### Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu leczniczego RoActemra u chorych na RZS (patrz punkt 4.8). 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, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

#### Reakcje nadwrażliwości

Opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości pozostające w związku z wlewem produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.8). 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

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)

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.

#### **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 (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### **Hepatotoksyczność**

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (patrz punkt 4.8). 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 (patrz punkt 4.8). 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 uszkodzenia wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT)  $> 1,5 \times$  GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym RoActemra pacjentów z RZS, uMIZS i wMIZS i wyjściową aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą  $> 5 \times$  GGN. U chorych na RZS, uMIZS i wMIZS, AlAT/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- patrz punkt 4.2. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT  $> 3-5 \times$  GGN potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem leczniczym RoActemra.

#### **Zaburzenia hematologiczne**

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF. 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. 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. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi- patrz punkt 4.2. 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 – patrz punkt 4.2.

#### **Parametry gospodarki lipidowej**

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)

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 (patrz punkt 4.8). 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 leczenia hiperlipidemii.

#### 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.

#### Złośliwe procesy nowotworowe

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

#### Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych 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.

#### Ryzyko sercowo-naczyniowe

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

#### Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu 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.

#### 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”.

#### Pacjenci z COVID-19

- Skuteczność produktu leczniczego RoActemra nie została ustalona w leczeniu pacjentów z COVID-19, którzy nie mają podwyższonego poziomu CRP, patrz punkt 5.1.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab)

• 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, patrz punkt 5.1.

**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.

**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.

**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, patrz punkt 4.2.

**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.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

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.

**Obecny sposób finansowania komparatora**

Obecnie produkt leczniczy *RoActemra* jest refundowany w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” (załącznik do MZ 30/08/2023). W poniższej tabeli podsumowano finansowanie tego leku w ramach programów lekowych.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Tabela 48. Leki zawierające substancję czynną „tocilizumab” refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023)“.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tocilizumabum	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg	4 amp.-strz. po 0,9 ml	1106.0, Tocilizumab	2948,40	3095,82	3095,82	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1106.0, Tocilizumab	1053,00	1105,65	1105,65	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	1106.0, Tocilizumab	421,20	442,26	442,26	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1106.0, Tocilizumab	1053,00	1105,65	1105,65	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1106.0, Tocilizumab	2106,00	2211,30	2211,30	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1106.0, Tocilizumab	421,20	442,26	442,26	B.33.	bezpłatny	0

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### 10.2.4 Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab, SEK)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Cosentyx z dnia 29 sierpnia 2023 r. W przypadku szczegółowych odwołań do konkretnych punktów, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu (*ChPL Cosentyx 2023*).

Tabela 49. Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab).

Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab)	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited
	Vista Building
	Elm Park, Merrion Road
	Dublin 4
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Irlandia
	EU/1/14/980/001
	EU/1/14/980/002
	EU/1/14/980/003
	EU/1/14/980/004
	EU/1/14/980/005
	EU/1/14/980/006
	EU/1/14/980/007
	EU/1/14/980/008
	EU/1/14/980/009
	EU/1/14/980/010
	EU/1/14/980/011
	EU/1/14/980/012
	EU/1/14/980/013

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab)

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29 sierpnia 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
Kod ATC	L04AC10
Dostępne preparaty	Cosentyx 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b><u>Mechanizm działania</u></b></p> <p>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej. IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znacznie większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.</p> <p><b><u>Działanie farmakodynamiczne</u></b></p> <p>Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej. W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych</p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab)

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

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

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

#### **Wchłanianie**

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące  $43,2 \pm 10,4$   $\mu\text{g/ml}$  po upływie od 2 do 14 dni. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio  $13,7 \pm 4,8$   $\mu\text{g/ml}$  i  $27,3 \pm 9,5$   $\mu\text{g/ml}$  po 5 – 6 dniach od podania. Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ( $C_{\text{max,ss}}$ ) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio 27,6  $\mu\text{g/ml}$  i 55,2  $\mu\text{g/ml}$ . Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc. W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%. Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z ŁZS wynosiła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej. Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu dawki 300 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce u pacjentów z łuszczycą plackowatą ekspozycja ogólnoustrojowa na sekukinumab była podobna do tej, jaką obserwowano wcześniej po podaniu dwóch wstrzyknięć po 150 mg.

#### **Dystrybucja**

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

#### **Metabolizm**

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

#### **Eliminacja**

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahał się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

#### **Liniowość lub nielinowość**

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab)

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

**Szczególne grupy pacjentów****Pacjenci w podeszłym wieku**

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

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby**

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

**Wpływ masy ciała na farmakokinetykę**

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

**Dzieci i młodzież****Łuszczycza plackowata**

Łącznie w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży pacjentom z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w wieku od 6 do mniej niż 18 lat) podawano sekukinumab według schematu dawkowania zalecanego u dzieci i młodzieży. W tygodniu 24. u pacjentów ważących ≥25 i <50 kg ± SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło 19,8 ± 6,96 µg/ml (n=24) po 75 mg sekukinumabu u pacjentów o masie ciała ≥50 kg średnie stężenie minimalne ± wynosiło 27,3 ± 10,1 µg/ml (n=36). Średnie ± SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym u pacjentów ważących <25 kg (n=8) wyniosło 32,6 ± 10,8 µg/ml w tygodniu 24 po dawce 75 mg.

**Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów**

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży pacjentom z ERA i MŁZS (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) podawano sekukinumab według schematu dawkowania zalecanego u dzieci i młodzieży. Po 24 tygodniach u pacjentów ważących <50 kg i u pacjentów ważących ≥50 kg średnie ± SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło odpowiednio 25,2±5,45 ug/ml (n=10) i 27,9±9,57 ug/ml (n=19).

**Łuszczycza plackowata u dzieci i młodzieży**

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego.

**Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

**Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA)**

Wskazanie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab)

Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego (patrz punkt 5.1).</p> <p><b>Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)</b></p> <p>Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego (patrz punkt 5.1).</p> <p><b>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)</b></p> <p>Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała (75 mg u pacjentów o m.c. &lt;50 kg; 150 mg u pacjentów o m.c. ≥50 kg) i podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Cosentyx może być dostępny w innych mocach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych. We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczycą plackowatą oraz schorzeniami z grupy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) takimi jak ERA i MŁZS w wieku poniżej 6 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w innych wskazaniach u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi. Strzykawki nie należy wstrząsać. Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów lub opiekunów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podawania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab zaobserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8). Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia. W związku z mechanizmem działania</p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

### Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab)

sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczycy zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjentolat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

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

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu (patrz punkt 4.8). Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

#### Reakcje nadwrażliwości

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

#### Osoby z wrażliwością na lateks

Zdejmowany kapturek igły ampułko-strzykawki z produktem leczniczym Cosentyx 75 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie produktu leczniczego Cosentyx 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

#### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem. Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx zaleca się, by dzieci i młodzież otrzymali wszystkie szczepienia właściwe dla wieku, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

#### Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i / lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu (patrz także punkt 4.5).

#### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poin-

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab)

struować pacjentów lub opiekunów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podawania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

## Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Cosentyx* jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” oraz innych programów lekowych (załącznik do MZ 30/08/2023). W poniższej tabeli podsumowano finansowanie tego leku.

Tabela 50. Leki zawierające substancję czynną sekukinumab refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz./2 wstrz.	1180.0, Sekukinumab	4421,37	4642,44	4642,44	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 mg	1 amp.-strz. 0,5 ml	1180.0, Sekukinumab	1105,35	1160,62	1160,62	<1>B.33.; <2>B.47.	bezpłatny	0

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



### 10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu MIZS

Tabela 51. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MIZS w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” w ramach leczenia MIZS (załącznik do MZ 30/08/2023)”.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	452,06	474,66	272,16	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1808,22	1898,63	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1944,00	2041,20	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1944,00	2041,20	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1448,81	1521,25	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1448,81	1521,25	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	1 wstrzykiwacz 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	646,92	679,27	544,32	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1036,80	1088,64	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 80 mg	1 wstrzykiwacz 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1036,80	1088,64	1088,64	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105.	bezpłatny	0
Anakinrum	Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml	7 amp.-strz. po 0,67 ml z podziałką	1153.0, Anakinra	859,46	902,43	902,43	<1>B.33; <2>B.86.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	550,80	578,34	578,34	B.33.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	1377,00	1445,85	1445,85	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	1026,00	1077,30	1077,30	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strzyk.	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tocilizumabum	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg	4 amp.-strz. po 0,9 ml	1106.0, Tocilizumab	2948,40	3095,82	3095,82	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1106.0, Tocilizumab	1053,00	1105,65	1105,65	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	1106.0, Tocilizumab	421,20	442,26	442,26	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1106.0, Tocilizumab	1053,00	1105,65	1105,65	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1106.0, Tocilizumab	2106,00	2211,30	2211,30	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1106.0, Tocilizumab	421,20	442,26	442,26	B.33.	bezpłatny	0
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz./2 wstrz.	1180.0, Sekukinumab	4421,37	4642,44	4642,44	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 mg	1 amp.-strz. 0,5 ml	1180.0, Sekukinumab	1105,35	1160,62	1160,62	<1>B.33.; <2>B.47.	bezpłatny	0

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 52. Leki z grupy konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby refundowane w Polsce w leczeniu MIZS w ramach dostępu aptecznego (załącznik do MZ 30/08/2023).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,29	18,50	16,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,42
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,13	29,02	27,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,09
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	43,09	45,24	54,26	54,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po	ryczałt	3,56

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Chloroquinum	Arechin, tabl., 250 mg	30 szt.	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	14,20	14,91	19,39	19,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <2>porfiria skórna późna	30%	5,82
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	237,60	249,48	267,95	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwińskiego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,41
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,12	66,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwińskiego; zespół aktywacji makrofagów; zespół	ryczałt	3,38

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,72	119,41	133,87	133,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek  <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	237,60	249,48	267,95	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie;	ryczałt	3,41

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	268,37	281,79	301,56	301,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek  <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	268,38	281,80	301,57	301,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po	ryczałt	3,20

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,02	290,87	310,64	310,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek  <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,12	66,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,38

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,72	119,41	133,87	133,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanki lub komórek	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanki lub komórek	ryczałt	26,93

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	245,01	257,26	275,73	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanki lub komórek	ryczałt	11,19
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	307,30	322,67	342,44	310,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanki lub komórek	ryczałt	35,00

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,19	64,25	74,72	66,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanki lub komórek	ryczałt	10,98
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	122,18	128,29	142,76	133,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanki lub komórek	ryczałt	12,09

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Leflunomidum	Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	50,76	53,30	62,79	56,64	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	9,35
Leflunomidum	Arava, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	89,60	94,08	107,57	107,57	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomidum	Arava, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	89,64	94,12	107,61	107,61	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomidum	Arava, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (but.)	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	100,44	105,46	118,95	113,28	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	8,87
Leflunomidum	Leflunomid Bluefish, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	46,44	48,76	58,25	56,64	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	4,81
Leflunomidum	Leflunomid Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	89,64	94,12	107,61	107,61	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu	ryczałt	3,20

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			leki immunosupresyjne - leflunomid						terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu		
Leflunomidum	Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	136.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - leflunomid	47,52	49,90	59,39	56,64	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	5,95
Leflunomidum	Leflunomide medac, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	136.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - leflunomid	71,28	74,84	86,82	84,96	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	5,06
Leflunomidum	Leflunomide medac, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	136.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - leflunomid	95,04	99,79	113,28	113,28	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomidum	Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	136.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - leflunomid	95,04	99,79	113,28	113,28	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomidum	Leflunomide Zentiva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	136.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - leflunomid	41,58	43,66	53,15	53,15	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Leflunomidum	Leflunomide Zentiva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	83,16	87,32	100,81	100,81	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	16,49	17,31	22,27	22,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,30	75,92	87,34	87,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	96,39	101,21	114,33	114,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty -	144,59	151,82	167,24	167,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			metotreksat do stosowania podskórnego								
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,79	202,43	219,56	219,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	240,98	253,03	271,30	271,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,18	303,64	323,06	323,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	216,85	227,69	245,38	245,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	303,60	323,02	323,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	361,26	379,32	400,48	400,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	433,71	455,40	478,29	478,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	505,76	531,05	555,67	555,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	12 amp.-strz.po 0,4 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	578,28	607,19	633,54	633,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		strzykawce, 50 mg/ml	inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego					dzień wydania decyzji			
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	650,27	682,78	710,86	710,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,52
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	722,84	758,98	788,79	788,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	794,77	834,51	866,05	866,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	14,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	867,41	910,78	944,04	944,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			stosowania podskórnego								
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	18,07	18,97	23,92	22,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,85
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	24,09	25,29	31,25	29,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,76
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	30,11	31,62	38,45	37,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	36,15	37,96	45,65	44,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,31

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	42,15	44,26	52,80	51,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,04
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	48,19	50,60	59,72	59,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	54,19	56,90	66,60	66,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	60,24	63,25	73,51	73,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	1 amp.-strz.po 0,6 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	72,28	75,89	87,31	87,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		strzykawce, 50 mg/ml	inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego					dzień wydania decyzji			
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,28	75,89	87,31	87,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	96,38	101,20	114,32	114,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,57	151,80	167,22	167,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	192,76	202,40	219,52	219,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			stosowania podskórnego								
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	240,95	253,00	271,27	271,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	303,60	323,02	323,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,57	151,80	167,22	167,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,76	202,40	219,52	219,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	303,60	323,02	323,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	385,52	404,80	426,52	426,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	481,90	506,00	530,04	530,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	578,28	607,19	633,54	633,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we	8 wstrzykiwaczy	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	314,88	330,62	350,04	350,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwaczu, 15 mg		inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego					dzień wydania decyzji			
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	351,82	369,41	391,14	391,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	439,78	461,77	485,80	485,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	527,73	554,12	580,47	580,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	16,99	21,78	19,21	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,57

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	90,18	94,69	107,81	107,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	139,32	146,29	161,71	161,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	189,54	199,02	216,14	216,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	239,76	251,75	270,02	270,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	66,42	69,74	81,16	81,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	ampułko-strzykawce, 7.5 mg		inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego					dzień wydania decyzji			
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	12 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	261,79	274,88	294,30	294,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	87,26	91,62	104,74	104,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 12.5 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	109,08	114,53	128,80	128,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	12 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	392,69	412,32	435,21	435,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			stosowania podskórnego								
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	130,90	137,45	152,87	152,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 17.5 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	152,71	160,35	176,89	176,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	12 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	523,58	549,76	576,11	576,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	174,53	183,26	200,39	200,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	12 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	654,48	687,20	717,01	717,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	218,16	229,07	247,34	247,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	261,79	274,88	294,30	294,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	65,45	68,72	80,14	80,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i	45,09	47,34	56,81	56,81	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego					zapalenie jelita grubego			
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	22,68	23,81	30,03	29,57	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,66
Sulfasalazinum	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	47,30	49,67	59,14	59,14	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Sulfasalazinum	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	23,65	24,83	31,05	29,57	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,68
Sulfasalazinum	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	22,68	23,81	30,03	29,57	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,66

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 53. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 30/08/2023).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW</b>		
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapię:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>adalimumabem</i>,</li> <li>2) <i>certolizumabem pegol</i>,</li> <li>3) <i>etanerceptem</i>,</li> <li>4) <i>golimumabem</i>,</li> <li>5) <i>infliksymabem</i>,</li> <li>6) <i>tocilizumabem</i>,</li> <li>7) <i>rytuksymabem</i>,</li> <li>8) <i>baricytynibem</i>,</li> <li>9) <i>tofacytynibem</i>,</li> <li>10) <i>upadacytynibem</i>,</li> <li>11) <i>filgotynibem</i>,</li> <li>12) <i>anakinrą</i>.</li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem choroby Stilla u dorosłych (AOSD), 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</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib i anakinrą 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.</li> <li>2) Zmiana postaci dożylną tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</li> <li>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>3) obecność antygeny HBs;</li> <li>4) przeciwciała anty-HBc</li> <li>5) przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</li> <li>6) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>7) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>8) EKG z opisem;</li> <li>9) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby</li> </ol>

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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 oraz u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS):</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"> <li>– wartość DAS 28 – większa niż 5,1</li> <li>albo</li> <li>– wartość DAS – większa niż 3,7</li> <li>albo</li> <li>– wartość SDAI – większa niż 26</li> </ul> <p>lub</p> <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD)</li> <li>lub</li> <li>– z RZS z wtórną amyloidozą</li> <li>lub</li> <li>– z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD).</li> </ul> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytinibem albo upadacytinibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą</li> <li>lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> <li>lub</li> </ul>	<p>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.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytinib, tofacytynib, upadacytinib, filgotynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od początku leczenia (niższej aktywności lub remisji) i utrzymywania się tego stanu minimum 6 miesięcy możliwe jest wydawanie leku do kolejnej wizyty monitorującej. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni</p>	<p>granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów;</p> <p>10) oznaczenie płytek krwi (PLT);</p> <p>11) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>12) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>13) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>14) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>15) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>16) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>17) oznaczenie stężenia immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>18) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów – u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytinibem lub upadacytinibem lub filgotynibem.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem lub baricytinibem lub tofacytynibem lub</b></p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>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> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <p>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</p> <p>lub</p> <p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>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.</p> <p>3) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <p>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</p> <p>lub</p> <p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p>	<p>pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leków stosowanych pozajelitowo oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>	<p><b>upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą</b> – po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) i 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów</li> <li>2) oznaczenie płytek krwi (PLT);</li> <li>3) oznaczenie wartości odczynu Bierackiego (OB);</li> <li>4) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST);</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>8) oznaczenie stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem</li> </ol>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> <li>lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>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.</p> <p>4) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo bari-cytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> <li>lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>5) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo bari-cytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> <li>lub</li> </ul>		<p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii z uwzględnieniem objawów układowych u pacjentów z AOSD.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p><b>2.2. Monitorowanie terapii rytuksymabem</b> – po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi;</li> <li>2) oznaczenie wartości odczynu Bier-nackiego (OB);</li> <li>3) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>7) oznaczenie stężenia immunoglobulin G i M w surowicy;</li> </ol> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>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.</p> <p>6) Do terapii baricytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>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.</p> <p>7) Do terapii upadacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo filgotynibem albo anakinrą, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>Kwalifikacja do terapii upadacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p>		<p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od każdego ponownego podania leku.</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawienie pacjenta w ośrodku prowadzącym</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8) Do terapii filgotynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 pkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>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.</p> <p>9) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD), poddani leczeniu co najmniej:</p> <p>a) dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem oraz upadacytynibem oraz filgotynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane.</li> </ul> <p>10) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziewięciu leków, w tym pięciu leków biologicznych i baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu, 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.</p> <p>11) W ramach programu lekowego u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziesięciu leków, w tym siedmiu leków biologicznych, baricytynibu, tofacytynibu,</p>		<p>terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

## ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  
W PROGRAMIEBADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONY-  
WANE W RAMACH PROGRAMU

upadacytynibu 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.

- 12) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
- 13) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.
- 14) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.
- 15) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym.
- 16) W przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną- do decyzji lekarza prowadzącego.
- 17) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL).
- 18) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.
- 19) Brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ACR.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

**2. Czas leczenia w programie**

- 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

**3. Kryteria wyłączenia z programu****Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS <math>28 \leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>, albo SDAI <math>\leq 26</math> lub nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry znacznego zmniejszenia objawów układowych.</li> <li>2) Nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS <math>28 \leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>, albo SDAI <math>\leq 11</math>. Miernikiem remisji jest wartość DAS <math>28 \leq 2,6</math> albo DAS <math>\leq 1,6</math>, albo SDAI <math>\leq 3,3</math> lub nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry ustąpienia objawów układowych.</li> <li>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.</li> <li>4) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</li> <li>5) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.</li> <li>6) Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL.</li> <li>7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.</li> <li>8) Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> <li>9) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe.</li> </ol>		

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

## ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  
W PROGRAMIEBADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONY-  
WANE W RAMACH PROGRAMU**4. Kryteria ponownego włączenia do programu**

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu lub upadacytynibu 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 upadacytynibu lub filgotynibu, nastąpił wzrost wartości:
  - a) DAS 28 powyżej 3,2  
albo
  - b) DAS powyżej 2,4  
albo
  - c) SDAI powyżej 11.
- 3) Pacjent z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.
- 4) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby lub ustąpienie objawów układowych.
- 5) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

## MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW

W ramach programu lekowego udostępnia się terapię:

- 1) *adalimumabem*,
- 2) *etanerceptem*,
- 3) *sekukinumabem*,
- 4) *tocilizumabem w postaci dożylniej*,
- 5) *anakinrą*.

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

**1. Dawkowanie**

- 1) Adalimumab, etanercept, sekukinumab, tocilizumab w postaci dożylniej i anakinrę należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z

**1. Badania przy kwalifikacji do programu**

- 1) próba tuberkulinowa lub test Qu-antiferon;
- 2) obecność antygenu HBs;
- 3) przeciwciała anti-HBc;
- 4) przeciwciała anti-HCV;
- 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem w postaci dożylniej) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym</li> <li>albo</li> <li>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym</li> <li>albo</li> <li>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</li> </ol> </li> <li>2) Do terapii sekukinumabem kwalifikuje się pacjentów od 6 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania: <ol style="list-style-type: none"> <li>c) młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgnistych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący</li> </ol> </li> </ol>	<p>uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) Powyższe leki (z wyjątkiem sekukinumabu, który może być podawany z lub bez metotreksatu) należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</li> </ol> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej i anakinry z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby / immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od początku leczenia. Po uzyskaniu celu leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>7) EKG z opisem.</li> <li>8) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem w postaci dożylniej lub anakinrą- morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>9) oznaczenie płytek krwi (PLT);</li> <li>10) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</li> <li>11) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>12) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>13) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>14) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>15) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</li> <li>16) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem w postaci dożylniej.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1.</b> W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną,</p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania</p> <p>albo</p> <p>d) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.</p> <p>3) Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożyłnej) lub pacjenci od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg (do terapii anakinrą), z rozpoznaniem:</p> <p>a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza</p> <p>albo</p> <p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38oC, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa, sekukinumabem albo tocilizumabem w postaci dożyłnej w ramach programu lekowego, u których:</p> <p>a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku</p> <p>lub</p>	<p>(niskiej aktywności lub remisji) i utrzymywania się tego stanu minimum 6 miesięcy możliwe jest wydawanie leku do kolejnej wizyty monitorującej. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leków stosowanych pozajelitowo oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>	<p>wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 3 miesiące (<math>\pm 1</math> miesiąc):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>2) oznaczenie wartości odczynu Bierackiego (OB);</li> <li>3) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>7) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej</li> </ol> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ACR i stosowanych rutynowo w MIZS.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</p> <p>lub</p> <p>c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</p> <p>5) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem</li> <li>lub</li> <li>– tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</li> <li>ii. wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>iii. stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</li> </ul> </li> </ul> <p>6) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni sekukinumabem, tocilizumabem w postaci dożyłnej albo anakinrą w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>7) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>8) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>9) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>10) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m<sup>2</sup>/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p>		<p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawienie pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych,</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>11) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>12) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.</p> <p>13) W przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną- do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>14) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL).</p> <p>15) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.</p> <p>16) Brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ACR.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		<p>kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
<p><b>2. Czas leczenia w programie</b></p> <p>1) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</p> <p>2) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</p>		
<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <p>a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,</p>		

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi.</p> <p>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p>3) Niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) leczenia, a więc niez uzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:</p> <p>a) liczba stawów z czynnym zapaleniem;</p> <p>b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;</p> <p>c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);</p> <p>f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).</p> <p>4) Utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p>5) U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 1c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 1a) i 1b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdym kolejnych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p>6) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</p> <p>7) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.</p> <p>8) Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>9) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.</p> <p>10) Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>11) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 3. ppkt 3), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną</p>		

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

## ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  
W PROGRAMIEBADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONY-  
WANE W RAMACH PROGRAMU

substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii nie jest możliwe.

**4. Kryteria ponownego włączenia do programu**

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 3. ppkt 5), podawania substancji czynnej leku zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent z MIZS o początku uogólnionym włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.
- 3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub ustąpienie objawów układowych.
- 4) 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.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 54. Wnioskowany program lekowy.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW</b>		
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapię:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>adalimumabem</i>,</li> <li>2) <i>certolizumabem pegol</i>,</li> <li>3) <i>etanerceptem</i>,</li> <li>4) <i>golimumabem</i>,</li> <li>5) <i>infliksymabem</i>,</li> <li>6) <i>tocilizumabem</i>,</li> <li>7) <i>rytuksymabem</i>,</li> <li>8) <i>baricytynibem</i>,</li> <li>9) <i>tofacytynibem</i>,</li> <li>10) <i>upadacytynibem</i>,</li> <li>11) <i>filgotynibem</i>,</li> <li>12) <i>anakinrą</i>.</li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem choroby Stilla u dorosłych (AOSD), 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</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib i anakinrą 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.</li> <li>2) Zmiana postaci doustnej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</li> <li>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>3) obecność antygeny HBs;</li> <li>4) przeciwciała anty-HBc</li> <li>5) przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</li> <li>6) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>7) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>8) EKG z opisem;</li> <li>9) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem</li> </ol>

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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 oraz u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS):</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"> <li>– wartość DAS 28 – większa niż 5,1</li> <li>albo</li> <li>– wartość DAS – większa niż 3,7</li> <li>albo</li> <li>– wartość SDAI – większa niż 26</li> </ul> <p>lub</p> <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD)</li> <li>lub</li> <li>– z RZS z wtórną amyloidozą</li> <li>lub</li> <li>– z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD).</li> </ul> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą</li> <li>lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> </ul> <p>lub</p>	<p>nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>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.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od początku leczenia (niskiej aktywności lub remisji) i utrzymywania się tego stanu minimum 6 miesięcy możliwe jest wydawanie leku do kolejnej wizyty monitorującej. Leczenie</p>	<p>bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów;</p> <p>10) oznaczenie płytek krwi (PLT);</p> <p>11) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>12) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>13) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>14) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>15) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>16) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>17) oznaczenie stężenia immunoglobulin G i M w surowicy- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>18) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów – u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą – po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) i 6</b></p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>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> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <p>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>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.</p> <p>3) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <p>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p>	<p>może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leków stosowanych pozajelitowo oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>	<p>miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów</li> <li>2) oznaczenie płytek krwi (PLT);</li> <li>3) oznaczenie wartości odczynu Bierackiego (OB);</li> <li>4) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>8) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem</li> </ol> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii z</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>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.</p> <p>4) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo bari-cytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>5) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo bari-cytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> </ul>		<p>uwzględnieniem objawów układowych u pacjentów z AOSD.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p><b>2.2. Monitorowanie terapii rytuksymabem</b></p> <p>– po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi;</li> <li>2) oznaczenie wartości odczynu Bier-nackiego (OB);</li> <li>3) oznaczenie stężenia białka C-reak-tywnego (CRP);</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w su-rowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotrans-ferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotrans-ferazy alaninowej (ALT);</li> <li>7) oznaczenie stężenie immunoglobulin G i M w surowicy;</li> </ol> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe po-wtarzać po kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> mie-siąc) od każdego ponownego podania leku. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowa-nia adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elek-tronicznym systemie monitorowania</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>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.</p> <p>6) Do terapii baricytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> <li>lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>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.</p> <p>7) Do terapii upadacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo filgotynibem albo anakinrą, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> <li>lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>Kwalifikacja do terapii upadacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p>		<p>programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8) Do terapii filgotynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>b) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo anakinrą u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>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.</p> <p>9) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD), poddani leczeniu co najmniej:</p> <p>a) dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem oraz upadacytynibem oraz filgotynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane.</li> </ul> <p>10) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziewięciu leków, w tym pięciu leków biologicznych i baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu, 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.</p> <p>11) W ramach programu lekowego u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziesięciu leków, w tym siedmiu leków biologicznych, baricytynibu, tofacytynibu,</p>		<p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>upadacytynibu 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.</p> <p>12) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>13) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>14) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>15) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym.</p> <p>16) W przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną- do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>17) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL).</p> <p>18) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.</p> <p>19) Brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ACR.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<p><b>2. Czas leczenia w programie</b></p> <p>1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		
<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p>		

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) Nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 <math>\leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>, albo SDAI <math>\leq 26</math> lub nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry znacznego zmniejszenia objawów układowych.</p> <p>2) Nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 <math>\leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>, albo SDAI <math>\leq 11</math>. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 <math>\leq 2,6</math> albo DAS <math>\leq 1,6</math>, albo SDAI <math>\leq 3,3</math> lub nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry ustąpienia objawów układowych.</p> <p>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.</p> <p>4) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</p> <p>5) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.</p> <p>6) Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.</p> <p>8) Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>9) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p>		

#### 4. Kryteria ponownego włączenia do programu

##### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu lub upadacytynibu 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.</p> <p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu lub upadacytynibu lub filgotynibu, nastąpił wzrost wartości:</p> <p>a) DAS 28 powyżej 3,2</p> <p>albo</p> <p>b) DAS powyżej 2,4</p> <p>albo</p> <p>c) SDAI powyżej 11.</p> <p>3) Pacjent z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.</p> <p>4) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby lub ustąpienie objawów układowych.</p> <p>5) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		

## MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW

W ramach programu lekowego udostępnia się terapie:

- 1) *adalimumabem*,
- 2) *etanerceptem*,
- 3) *sekukinumabem*,
- 4) *tocilizumabem w postaci dożylniej*,
- 5) *anakinrą*,
- 6) *tofacytynibem*.

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

## 1. Dawkowanie

- 1) Adalimumab, etanercept, sekukinumab, tocilizumab w postaci dożylniej, tofacytynib i anakinrę należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z

## 1. Badania przy kwalifikacji do programu

- 1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;
- 2) obecność antygenu HBs;
- 3) przeciwciała anty-HBc;
- 4) przeciwciała anty-HCV;
- 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem w postaci dożylniej) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p> <p>2) Do terapii tofacytynibem kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej lub nielicznostawowej rozszerzającej się postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym</p>	<p>uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p> <p>2) Powyższe leki (z wyjątkiem sekukinumabu, który może być podawany z lub bez metotreksatu) należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej, tofacytynibu i anakinry z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby / immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty monitorujące (z</p>	<p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>7) EKG z opisem.</p> <p>8) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem w postaci dożylniej, tofacytynibem lub anakinrą- morfologia krwi z rozważeniem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>9) oznaczenie płytek krwi (PLT);</p> <p>10) oznaczenie wartości odczynu Bierackiego (OB);</p> <p>11) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>12) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>13) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>14) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>15) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>16) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem w postaci dożylniej lub tofacytynibem.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1.</b> W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną,</p>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.</p> <p>3) Do terapii sekukinumabem kwalifikuje się pacjentów od 6 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania: może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>e) młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania</p> <p>albo</p> <p>f) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.</p> <p>4) Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożyłnej) lub pacjenci od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg (do terapii anakinrą), z rozpoznaniem: c) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek</p>	<p>nia (niskiej aktywności lub remisji) i utrzymywania się tego stanu jest wydawanie leku do kolejnej wizyty monitorującej. Leczenie minimum 6 miesięcy możliwe jest w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Na pierwszym wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leków stosowanych pozajelitowo oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>	<p>wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 3 miesiące (<math>\pm 1</math> miesiąc):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej, tofacytynibem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>2) oznaczenie wartości odczynu Bierackiego (OB);</li> <li>3) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>7) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej lub tofacytynibem oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ACR i stosowanych rutynowo w MIZS.</li> </ol> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza</p> <p>albo</p> <p>d) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>5) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa, sekukinumabem, tofacytynibem albo tocilizumabem w postaci dożylnych w ramach programu lekowego, u których:</p> <p>d) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku</p> <p>lub</p> <p>e) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</p> <p>lub</p> <p>f) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</p> <p>6) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem</li> <li>lub</li> <li>– tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</li> <li>ii. wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>iii. stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</li> </ul> </li> </ul>		<p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w</p>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni sekukinumabem, tocilizumabem w postaci dożylniej albo anakinrą albo tofacytynibem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>8) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>9) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>10) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>11) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m<sup>2</sup>/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>12) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>13) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.</p> <p>14) W przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną- do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>15) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL).</p> <p>16) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.</p> <p>17) Brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ACR.</p>		<p>ośrodkiem prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdego kolejnych 12 miesięcy.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu</p>		

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

## ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA  
LEKÓW W PROGRAMIEBADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  
W RAMACH PROGRAMU

finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

**2. Czas leczenia w programie**

- 1) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;
- 2) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.

**3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:
  - c) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,
  - d) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi.
- 2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc).
- 3) Niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) leczenia, a więc niez uzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:
  - g) liczba stawów z czynnym zapaleniem;
  - h) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;
  - i) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;
  - j) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;
  - k) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);
  - l) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).
- 4) Utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 6 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc).
- 5) U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 1c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>ppkt 1a) i 1b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdym kolejnych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p>6) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</p> <p>7) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.</p> <p>8) Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>9) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.</p> <p>10) Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>11) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 3. ppkt 3), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p>		
<p><b>4. Kryteria ponownego włączenia do programu</b></p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 3. ppkt 5), podawania substancji czynnej leku zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent z MIZS o początku uogólnionym włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.</p> <p>3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub ustąpienie objawów układowych.</p> <p>4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10.6 Skale

### 10.6.1 CHAQ-DI

Wskaźnik niepełnosprawności wg kwestionariusza CHAQ-DI (z ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) obliczany jest na podstawie 20 pytań pogrupowanych w 8 kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Do kategorii należą: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg ruchów, chwyt, czynności). Chory, lub jego opiekun, udziela odpowiedzi w skali od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, a 3 całkowitą niezdolność do jej wykonania. Aby obliczyć wskaźnik niepełnosprawności, należy zsumować najwyższą występującą wartość w każdej kategorii i podzielić wynik przez liczbę kategorii w których uzyskano odpowiedzi. Uzyskuje się wynik od 0 (oznaczającego całkowity brak niepełnosprawności) do 3 (oznaczający pełną niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza zatem wyższy stopień niepełnosprawności (Singh 1994). Minimalna zmiana istotna klinicznie (MCID) wynosi -0,188 dla pogorszenia i 0,125 dla polepszenia (Brunner 2005).

### 10.6.2 JADAS

Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (z ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) obliczany jest na podstawie 4 składowych, w różnych konfiguracjach:

- ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA) w skali VAS (0 – brak aktywności, 10 – maksymalna aktywność) – przekładająca się na wynik od 0-10,
- ocena ogólnego samopoczucia przez pacjenta/opiekuna (PaGA) w skali VAS (0 – bardzo dobrze, 10 – bardzo źle) – przekładająca się na wynik od 0-10,
- liczba stawów z czynnym zapaleniem – przekładająca się na wynik od 0-10 (JADAS10), 0-27 (JADAS27) lub 0-71 (JADAS71),
- wskaźniki ostrej fazy (OB w JADAS-ESR lub CRP w JADAS-CRP) – przekładające się na wynik od 0-10.

Istnieje wiele wersji wskaźnika różniących się od siebie zakresem wykorzystania poszczególnych składowych. W zależności od zakresu stawów liczonych w ramach trzeciej składowej powstały: JADAS10 oparte jest o liczbę dowolnych stawów objętych zapaleniem, aż do maksymalnie 10, JADAS27 opiera się o liczbę stawów objętych zapaleniem spośród: kręgosłupa szyjnego, łokci, nadgarstków, stawów śródrečno-

#### Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

paliczkowych, stawów międzypaliczkowych bliższych, bioder, kolan i kostek, oraz JADAS71 oparty o dodatkowo poszerzoną listę stawów (*Consolaro 2009*). W pierwotnej wersji wskaźnika jako wskaźnik ostrej fazy wykorzystywany był OB (JADAS-ESR), ale wykorzystywana jest również wersja wykorzystująca stężenie CRP (JADAS-CRP) (*Mourão 2013*). Powstała także kliniczna skala JADAS (cJADAS) nie uwzględniająca wskaźników ostrej fazy (*Consolaro 2016*). Punkty uzyskane we wszystkich składowych sumuje się i uzyskuje wynik od 0-101, w zależności od wersji. Niezależnie od wersji wskaźnika wyższy wynik oznacza wyższą aktywność choroby (*Consolaro 2009*). Najbardziej rozpowszechnioną wersją wskaźnika jest JADAS27, dla którego różnicami istotnymi klinicznie (CID) są -5,5 dla polepszenia oraz +1,7 dla pogorszenia (*Bulatović 2014*).

### 10.6.3 JIA/ACR Pediatric 30/50/70/90/100

Specjaliści American College of Rheumatology (ACR) opracowali narzędzie służące do oceny odpowiedzi na leczenie MIZS u dzieci. Poprawę stanu chorego określa się jako odsetek zmiany poszczególnych kryteriów względem wartości wyjściowych. Analizowane parametry to:

- ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA) w skali VAS (0 – brak aktywności, 10 – maksymalna aktywność),
- ocena ogólnego samopoczucia przez pacjenta/opiekuna (PaGA) w skali VAS (0 – bardzo dobrze, 10 – bardzo źle),
- ocena niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza CHAQ,
- liczba stawów z czynnym zapaleniem,
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości,
- wskaźniki ostrej fazy (OB lub CRP).

Poprawa o 30% w zakresie  $\geq 3$  kryteriów przy równoczesnym braku pogorszenia o 30% w zakresie któregoś z pozostałych określana jest jako poprawa ACR Pedi 30. Analogicznie poprawa o 50%, 70%, 90% lub 100% jest określana jako ACR Pedi 50, 70, 90 lub 100 (*Giannini 1997*). W literaturze czasami pomijane są części nazwy „JIA/-” lub „Pedi”.

### 10.6.4 Parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing (PaGA)

Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica jest mierzona na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie, a 10 bardzo złe samopoczucie. Do oceny bywa też używana 21-punktowa wizualna skala analogowa oparta o koła.

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wyższy wynik oznacza gorsze samopoczucie chorego. Nie udało się znaleźć danych dotyczących minimalnej istotnej różnicy klinicznej (MCID).

### 10.6.5 Physician's global evaluation of overall disease activity (PhGA)

Całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza jest mierzona na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie 0 = brak aktywności, a 10 = maksymalna aktywność). Wyższy wynik oznacza wyższą aktywność choroby. Nie udało się znaleźć danych dotyczących minimalnej istotnej różnicy klinicznej (MCID).

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10.7 Odnalezione wytyczne kliniczne

Tabela 55. Podsumowanie odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia chorych z MIZS oraz zakresu opisu ich treści włączonych do niniejszego raportu.

Autorzy	Rok	Tytuł	Uwagi
<i>Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)</i>	2023	French recommendations for the management of non-infectious chronic uveitis.	włączono do raportu
<i>Canadian Rheumatology Association (CRA)</i>	2023	Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis ( <i>CRA 2023</i> )	włączono do raportu
międzynarodowy konsensus ekspertów (CS)	2023	Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update ( <i>CS 2023</i> )	włączono do raportu w zakresie dotyczącym MIZS o przebiegu wielostawowym
<i>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)</i>	2022	Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care ( <i>GKJR 2022</i> )	włączono do raportu w pełnym zakresie
<i>Portuguese Society of Ophthalmology (PSO)</i>	2022	The 2021 Portuguese Society of Ophthalmology joint guidelines with Paediatric Rheumatology on the screening, monitoring and medical treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis ( <i>PSO 2022</i> )	włączono do raportu
międzynarodowy konsensus ekspertów (TJIAWG)	2023	Management of Orofacial Manifestations of Juvenile Idiopathic Arthritis: Interdisciplinary Consensus-Based Recommendations ( <i>TJIAWG 2023</i> )	wyłączono z raportu
<i>Indian Academy of Pediatrics (IAP)</i>	2022	Juvenile Idiopathic Arthritis – Standard Treatment Guidelines ( <i>IAP 2022</i> )	wyłączono z raportu*
<i>Egyptian College of Pediatric Rheumatology (ECPR)</i>	2022	Updated clinical practice treat-to-target guidelines for JIA management: the Egyptian College of Pediatric Rheumatology initiative ( <i>ECPR 2022</i> )	wyłączono z raportu*
	2021	Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis ( <i>ACR 2021</i> )	włączono do raportu z zakresie dotyczącym MIZS o przebiegu nielicznostawowym oraz uogólnionym
	2021	Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. Arthritis Care ( <i>ACR 2021a</i> )	wyłączono z raportu z uwagi na różnice względem wnioskowanej interwencji (terapię niefarmakologiczne)
<i>American College of Rheumatology (ACR)</i>	2019	Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis ( <i>ACR 2019a</i> )	włączono do raportu
	2019	Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis ( <i>ACR 2019</i> )	włączono do raportu z zakresie dotyczącym MIZS o przebiegu wielostawowym bez uogólnienia oraz MZIS ERA
	2013	Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications ( <i>ACR 2013</i> )	włączono do raportu w zakresie dotyczącym leczenia MIZS uogólnionego

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Autorzy	Rok	Tytuł	Uwagi
	2011	Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features ( <i>ACR 2011</i> )	włączono do raportu w pełnym zakresie
<i>Pediatric Rheumatology Arab Group (PRAG)</i>	2021	Consensus clinical approach for a newly diagnosed systemic juvenile idiopathic arthritis among members of the pediatric rheumatology Arab group ( <i>PRAG 2021</i> )	wyłączono z raportu*
brazylijskie konsylium multidyscyplinarne	2021	Monitoring and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis: Brazilian Evidence-based Practice Guidelines ( <i>BEPEG 2021</i> )	wyłączono z raportu*
<i>Australian and New Zealand JIA-Uveitis Working Group (ANZJIAUWG)</i>	2021	Recommendations for the management of childhood juvenile idiopathic arthritis-type chronic anterior uveitis ( <i>ANZJIAUWG 2021</i> )	wyłączono z raportu*
hongkońska JIA Work Group (JIAWG)	2020	Biological disease-modifying antirheumatic drugs in juvenile idiopathic arthritis of polyarticular course, enthesitis-related arthritis, and psoriatic arthritis: a consensus statement ( <i>JIAWG 2020</i> )	wyłączono z raportu*
<i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)</i>	2019	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis ( <i>CARRA 2019</i> )	włączono do raportu
<i>Cradle of Humankind (COH)</i>	2019	Juvenile arthritis management in less resourced countries (JAM-Less): consensus recommendations from the Cradle of Humankind ( <i>COH 2019</i> )	wyłączono z raportu z uwagi na różnice względem wnioskowanej populacji (wytyczne dla krajów rozwijających się)
<i>International Task Force (ITF)</i>	2018	Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force ( <i>ITF 2018</i> )	włączono do raportu w pełnym zakresie
<i>Japan College of Rheumatology (JCR)</i>	2018	Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis ( <i>JCR 2018</i> )	wyłączono z raportu*
<i>Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE)</i>	2018	Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative ( <i>SHARE 2018</i> )	włączono do raportu
<i>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)</i>	2018	Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany ( <i>GKJR 2018</i> )	wyłączono z raportu z uwagi na istnienie nowszej wersji wytycznych towarzystwa ( <i>GKJR 2022</i> )

**Objaśnienie skrótów i symboli:** \* włączano jedynie wytyczne z towarzystw z Europy i Ameryki Północnej.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



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

Tabela 56. Jakość dowodów w wytycznych CS 2023, PSO 2022 i CARRA 2019.

Konsensus	Objaśnienie
konsensus	▪ zgoda >75% głosujących

Tabela 57. Jakość dowodów w wytycznych GKJR 2022.

Siła rekomendacji	Zwroty językowe	Objaśnienie
Silna rekomendacja	▪ (nie) zaleca się	▪ zgoda >95% głosujących
Rekomendacja	▪ (nie) sugeruje się	▪ zgoda >75-95% głosujących
Konsensus większości	▪ (nie) można rozważyć ▪ (nie) może być rozważony ▪ (nie) może być stosowany	▪ zgoda >50-75% głosujących
Brak zgody	n/d	▪ zgoda ≤50% głosujących

Tabela 58. Siła rekomendacji i jakość dowodów w wytycznych CRA 2023, ACR 2019 oraz ACR 2021.

Kategoria	Objaśnienie
<b>siła rekomendacji</b>	
silna	▪ Oznacza, że Panel Głosujący (z ang. <i>The Voting Panel</i> ) był przekonany co do przewagi działań korzystnych płynących z tej rekomendacji nad działaniami niekorzystnym (lub <i>vice versa</i> ), w związku z czym znajdują one zastosowanie u większości pacjentów i jedynie u niewielkiej części pacjentów byłyby one niewskazane.
warunkowa	▪ Oznacza, że Panel Głosujący (z ang. <i>The Voting Panel</i> ) wierzył, że działania korzystne płynące z tej rekomendacji prawdopodobnie przeważają nad działaniami niekorzystnym (lub <i>vice versa</i> ), w związku z czym znajdują one zastosowanie u większości pacjentów, ale u części pacjentów byłyby one niewskazane.
<b>jakość dowodów (GRADE)</b>	
wysoka	▪ Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań
umiarkowana	▪ Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić
niska	▪ Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego
bardzo niska	▪ Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 59. Jakość dowodów w wytycznych ACR 2011.

Poziom dowodów	Objaśnienie
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendacja oparta o randomizowane kontrolowane badania kliniczne (z ang. <i>randomized clinical trials</i>)</li> <li>W przypadku pytań dotyczących prognozy uznawano też spójne prognostyczne badania kohortowe (z ang. <i>consistent inception cohort studies</i>).</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendacja oparta o badania nierandomizowane, kontrolowane, np. kohortowe lub kliniczno-kontrolne, lub ekstrapolacje z badań randomizowanych.</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendacja oparta o badania niekontrolowane (serie przypadków), ekstrapolacje badań nierandomizowanych kontrolowanych, lub znaczące ekstrapolacje z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (np. badań o dorosłych pacjentach z zapaleniem stawów przeniesione na populację z MIZS czy badania o postaci wielostawowej przeniesione na postać nielicznostawową)</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendacja oparta o opinię eksperta nieopartą opublikowanymi badaniami.</li> </ul>

Tabela 60. Siła rekomendacji i jakość dowodów w wytycznych ITF 2018.

Poziom / Stopień	Objaśnienie
<b>poziom dowodu (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence)</b>	
1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Homogeniczne przeglądy systematyczne RCTs</li> </ul>
1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojedyncze RCTs z wąskim przedziałem ufności</li> </ul>
1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania „all or none” (gdy wszyscy pacjenci umarli zanim lekarz stał się dostępny, ale teraz część z nich przeżywa, albo gdy część pacjentów zmarła zanim lekarz stał się dostępny, ale teraz nikt już nie umiera)</li> </ul>
2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Homogeniczne przeglądy systematyczne badań kohortowych</li> </ul>
2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT niskiej jakości, np. odsetek utraty <math>\geq 20\%</math>)</li> </ul>
2c	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analizy „punktów końcowych” (z ang. <i>Outcomes research</i>)</li> <li>Badania ekologiczne</li> </ul>
3a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Homogeniczne przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych</li> </ul>
3b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serie przypadków (oraz badania kohortowe i kliniczno-kontrolne niskiej jakości)</li> </ul>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach” (z ang. <i>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or ‘first principles’</i>)</li> </ul>
<b>stopień zaleceń (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence)</b>	
A	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgodne badania 1. poziomu</li> </ul>
B	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgodne badania 2. lub 3. poziomu, lub</li> <li>ekstrapolacje z badań 1. poziomu</li> </ul>
C	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania 4. poziomu, lub</li> </ul>

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Poziom / Stopień	Objaśnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ekstrapolacje z badań 2. lub 3. poziomu</li> </ul>
D	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody 5. poziomu, lub</li> <li>niepokojąco niespójne lub niekonkluzywne badania dowolnego poziomu</li> </ul>

Tabela 61. Siła rekomendacji i jakość dowodów w wytycznych SHARE 2018.

Poziom / Siła	Objaśnienie
<b>poziom dowodu</b>	
1A	<ul style="list-style-type: none"> <li>metaanalizy badań kohortowych</li> </ul>
1B	<ul style="list-style-type: none"> <li>metaanalizy badań kliniczno-kontrolnych</li> </ul>
2A	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kohortowe</li> </ul>
2B	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczno-kontrolne</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opinia eksperta</li> </ul>
<b>Siła zaleceń</b>	
A	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgodne badania 1. poziomu</li> </ul>
B	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgodne badania 2. poziomu, lub</li> <li>ekstrapolacje z badań 1. poziomu</li> </ul>
C	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania 3. poziomu, lub</li> <li>ekstrapolacje z badań 1. lub 2. poziomu</li> </ul>
D	Zalecenia oparte o: <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody 4. poziomu, lub</li> <li>ekstrapolacje z badań 3. poziomu lub opinii eksperta</li> </ul>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## 10.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Zestawienie klasyfikacji ILAR 2001 z PRES 2019 ( <i>Postępski 2020</i> ).....	21
Tabela 2. Grupy terapeutyczne zaproponowane przez <i>ACR 2011</i> i ich odpowiedniki według klasyfikacji <i>ILAR 2001</i> ( <i>ACR 2011</i> ). .....	23
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	24
Tabela 4. Klasyfikacja ICD-11 ( <i>ICD-10 2023</i> ).....	25
Tabela 5. Czynniki związane z poszczególnymi postaciami MIZS ( <i>Zaripova 2021</i> ). .....	26
Tabela 6. Kryteria rozpoznania poszczególnych postaci MIZS ( <i>Klein-Gitelman 2023</i> ).....	27
Tabela 7. Czynniki złej prognozy MIZS ( <i>ACR 2021, ACR 2019, ACR 2011</i> ). .....	29
Tabela 8. Liczba chorych z MIZS objętych leczeniem biologicznym w ramach programu lekowego B.33. w latach 2018-2022 ( <i>NFZ ZK 2023</i> ). .....	32
Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów oraz z rozpoznaniem ICD-10 M08: „Młodzieńcze zapalenie stawów” oraz M09: „Młodzieńcze zapalenie stawów w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej” ( <i>ZUS 2023</i> ).....	35
Tabela 10. Kwoty refundacji leków i liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33. u chorych w wieku 1-17 lat w latach 2017-2021 ( <i>NFZ PL 2023</i> ). .....	35
Tabela 11. Zestawienie grup leków używanych w leczeniu MIZS ( <i>Dąbkowska 2019</i> ). .....	37
Tabela 12. Zestawienie mechanizmów działania i wskazań poszczególnych biologicznych i celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby. ....	40
Tabela 13. Zalecana strategia terapeutyczna w zależności od postaci MIZS ( <i>Dąbkowska 2019</i> ) .....	41

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 14. Główne rekomendacje dotyczące farmakoterapii MIZS ( <i>GKJR 2022</i> ). .....	47
Tabela 15. Grupy terapeutyczne zaproponowane przez <i>ACR 2011</i> i ich odpowiedniki według klasyfikacji <i>ILAR 2001 (ACR 2011)</i> . .....	50
Tabela 16. Poziomy aktywności choroby ( <i>ACR 2011</i> ). .....	52
Tabela 17. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z nMIZS ( <i>ACR 2021</i> ). .....	55
Tabela 18. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z wMIZS ( <i>ACR 2019</i> ). .....	57
Tabela 19. Założenia nadrzędne oraz zalecenia opublikowane przez ITF 2018. ....	67
Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych: MIZS o przebiegu wielostawowym, nielicznostawowym, mŁZS i MIZS z ERA. ....	73
Tabela 21. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych: MIZS z ZBNO. ....	74
Tabela 22. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia adalimumabem, etanerceptem, tocilizumabem, anakinrą i sekukinumabem w ramach programu lekowego ( <i>MZ 30/08/2023</i> ). .....	77
Tabela 23. Wskazania refundacyjne i rejestracyjne leków stosowanych w leczeniu MIZS. ....	81
Tabela 24. Średnia liczba pacjento-terapii ADA, ETA i TOC i.v. – statystyki NFZ, pacjenci w wieku 1-17 lat. ....	88
Tabela 25. Średnioroczne liczby pacjentoterapii dla ADA, ETA, TOC – ekstrapolacja danych statystycznych NFZ. ....	90
Tabela 26. Oszacowanie korekty liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.33. ....	90
Tabela 27. Średnioroczne liczby pacjentoterapii dla ADA, ETA, TOC – ekstrapolacja danych statystycznych NFZ, z uwzględnieniem korekty. ....	91
Tabela 28. Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.33. wg ZKSLB. ....	92
Tabela 29. Średnioroczne liczby pacjento-terapii w programie B.33. ....	92
Tabela 30. Średnioroczne liczby pacjento-terapii w programie B.33. ....	93
Tabela 31. Liczebność populacji pacjentów z nielicznostawowym lub wielostawowym MIZS. ....	93
Tabela 32. Średnioroczne liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.33. ....	94
Tabela 33. Liczebność populacji pacjentów chorych na mŁZS. ....	95
Tabela 34. Oszacowanie liczebności pacjentów z mŁZS leczonych w ramach programu lekowego B.33. ....	95
Tabela 35. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci z MIZS i mŁZS. ....	96
Tabela 36. Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacetynyb). .....	98
Tabela 37. Podsumowanie dotychczasowych rekomendacji AOTMiT produktu leczniczego Xeljanz we wskazaniach innych niż analizowane. ....	112
Tabela 38. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xeljanz. ....	114
Tabela 39. Porównanie kryteriów obowiązującego programu lekowego z kryteriami rejestracyjnymi dla tofacetynybu zaakceptowanymi przez EMA dla TOF i potencjalnych komparatorów oraz kryteriami włączenia do badania <i>JIA-I</i> pod kątem oceny możliwości leczenia poszczególnych postaci MIZS. ....	119
Tabela 40. Rekomendacja i refundacja potencjalnych komparatorów w analizowanych wskazaniach. ....	122

**Xeljanz (tofacetynyb)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 41. Kryteria PICOS.....	128
Tabela 42. Wskazania rejestracyjne substancji czynnych stanowiących komparatory. ....	134
Tabela 43. Opis komparatora – Amgevita (adalimumab).....	136
Tabela 44. Leki zawierające substancję czynną „adalimumab” refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023)”. ....	147
Tabela 45. Opis komparatora – Enbrel (etanercept). ....	149
Tabela 46. Leki zawierające substancję czynną etanercept refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023). ....	159
Tabela 47. Opis komparatora – RoActemra (tocilizumab). ....	161
Tabela 48. Leki zawierające substancję czynną „tocilizumab” refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023)”. ....	169
Tabela 49. Opis komparatora – Cosentyx (sekukinumab). ....	170
Tabela 50. Leki zawierające substancję czynną sekukinumab refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (załącznik do MZ 30/08/2023). ....	176
Tabela 51. Leki refundowane w Polsce w leczeniu MIZS w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” w ramach leczenia MIZS (załącznik do MZ 30/08/2023)”. ....	177
Tabela 52. Leki z grupy konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby refundowane w Polsce w leczeniu MIZS w ramach dostępu aptecznego (załącznik do MZ 30/08/2023). ....	180
Tabela 53. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 30/08/2023).....	205
Tabela 54. Wnioskowany program lekowy. ....	220
Tabela 55. Podsumowanie odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia chorych z MIZS oraz zakresu opisu ich treści włączonych do niniejszego raportu. ....	239
Tabela 56. Jakość dowodów w wytycznych CS 2023, PSO 2022 i CARRA 2019. ....	241
Tabela 57. Jakość dowodów w wytycznych GKJR 2022. ....	241
Tabela 58. Siła rekomendacji i jakość dowodów w wytycznych CRA 2023, ACR 2019 oraz ACR 2021. ....	241
Tabela 59. Jakość dowodów w wytycznych ACR 2011. ....	242
Tabela 60. Siła rekomendacji i jakość dowodów w wytycznych ITF 2018. ....	242
Tabela 61. Siła rekomendacji i jakość dowodów w wytycznych SHARE 2018. ....	243

#### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

## Spis Wykresów

Wykres 1. Podsumowanie wytycznych postępowania terapeutycznego w zależności od postaci i przebiegu MIZS (GKJR 2022).....	49
Wykres 2. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów mających wywiad w kierunku zapalenia $\leq 4$ stawów (ACR 2011).....	61
Wykres 3. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów mających wywiad w kierunku zapalenia $\geq 5$ stawów (ACR 2011).....	62
Wykres 4. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów z uMIZS z aktywnymi objawami ogólnymi (ACR 2011).....	63
Wykres 5. Schemat głównych zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów z uMIZS z aktywnym zapaleniem stawów (ACR 2011). ....	64
Wykres 6. Średniomiesięczne liczby pacjentoterapii w programie lekowym B.33 (statystyki NFZ). ....	89
Wykres 7. Średniomiesięczne liczby pacjento-terapii – ekstrapolacja danych na lata 2023-2028 (statystyki NFZ). ....	89
Wykres 8. Dane z protokołów ZKSLB dotyczące pacjentów z MIZS. ....	91

## Piśmiennictwo

- ACR 2011** Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465-82.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222233/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ACR 2013** Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK; American Collge of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499-512.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092554/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ACR 2019** Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-734.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021516/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ACR 2019a** Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Holland GN, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Sen HN, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):703-716.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021540/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ACR 2021** Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):521-537.

### Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35233986/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**ACR 2021a**

Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):505-520.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35233989/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Adrovic 2021**

Adrovic A, Yildiz M, Köker O, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Arch Rheumatol*. 2020 Jun 25;36(1):146-157.

Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8140868/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**ANZJIAUWG 2021**

Smith JR, Matthews JM, Conrad D, Hall AJ, Niederer RL, Singh-Grewal D, Tay-Kearney ML, Wells JM, Zagora SL; Australian and New Zealand Juvenile Idiopathic Arthritis-Uveitis Working Group; McCluskey PJ. Recommendations for the management of childhood juvenile idiopathic arthritis-type chronic anterior uveitis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jan;49(1):38-45.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33426782/>

Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.

**AOTMiT 2016**

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>

**AOTMiT Co-sentyx 2023**

Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” Analiza weryfikacyjna

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Nr: OT.4231.63.2022; Data ukończenia: 9 marca 2023 r.

Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/122/AWA/122\\_AWA\\_OT\\_4231.63.2022\\_Cosentyx\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/122/AWA/122_AWA_OT_4231.63.2022_Cosentyx_BIP_REOPTR.pdf)

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Arthritis 2023**

Arthritis.org. Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)

Dostępne online pod adresem: <https://www.arthritis.org/diseases/juvenile-idiopathic-arthritis>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**AWTTC 2021**

AWMSG. tofacitinib (Xeljanz®) Medicine recommendations 1706

Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tofacitinib-xeljanz3/>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**BEPG 2021** Neves LM, Haefeli LM, Hopker LM, Eizenbaum F, Moraes do Nascimento H, Aikawa N, Hilario MO, Magalhães CS, Terreri MT, Sztajn bok F, Silva C, Rossetto JD. Monitoring and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis: Brazilian Evidence-based Practice Guidelines. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022 Aug;30(6):1384-1398.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826468/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Bouaddi 2013** Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, Hassani A, Chkirate B, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Impact of juvenile idiopathic arthritis on schooling. *BMC Pediatr.* 2013 Jan 7;13:2.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23289498/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Brunner 2005** Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Barron A, Baldwin N, Trombley M, Johnson AL, Kress A, Lovell DJ, Giannini EH. Minimal clinically important differences of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):150-61.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630741/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Bulatović 2014** Bulatović Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Feb;53(2):307-12.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162034/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**CARRA 2019** Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, Lerman MA, Abramson L, Cooper AM, Parsa MF, Zemel LS, Ronis T, Beukelman T, Cox E, Sen HN, Holland GN, Brunner HI, Lasky A, Rabinovich CE; Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-Specific and Uveitis Subcommittee of the Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Apr;71(4):482-491.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806733/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**CHMP 2015** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. **London, 2015.** EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2

Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis-scientific>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**ChPL Amgevita 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita z dnia 09/01/2023 EMEA/H/C/004212 - IB/0033

**ChPL Cosentyx 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx z dnia 29/08/2023 - EMEA/H/C/003729 - IAIN/0103/G

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- ChPL Enbrel 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel z dnia 06/07/2023 - EMEA/H/C/000262 - II/0249
- ChPL RoActemra 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra z dnia 21/03/2023 - EMEA/H/C/000955 - N/0118
- ChPL Xeljanz 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz z dnia 10/03/2023 – EU/1/17/1178  
Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1178.htm>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- COH 2019** Scott C, Chan M, Slamang W, Okong'o L, Petty R, Laxer RM, Katsicas MM, Fredrick F, Chipeta J, Faller G, Pileggi G, Saad-Magalhaes C, Wouters C, Foster HE, Kubchandani R, Ruperto N, Russo R. Juvenile arthritis management in less resourced countries (JAMLess): consensus recommendations from the Cradle of Humankind. Clin Rheumatol. 2019 Feb;38(2):563-575. doi: 10.1007/s10067-018-4304-y. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30267356.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267356/>  
Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.
- Consolaro 2009** Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009 May 15;61(5):658-66.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405003/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Consolaro 2016** Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2016 Apr 18;14(1):23.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836071/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- CRA 2023** Berard R, Ng HY, Human A, Piskin D, Dhalla M, Gottlieb C, Batthish M, Chédeville G, Forest C, Fortin E, Gardiner J, Gerhold K, Jastrzebski A, Lang B, Miettunen PMH, Morgenstern S, Morin MP, Rosenberg A, Rumsey DG, Solarte CE, Tehrani N, Duffy KW, Pardo JP, Hazlewood GS, Levy DM. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. J Rheumatol. 2023 Mar;50(3):390-399.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243417/>  
Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.
- CS 2023** Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, Sattar N, Stamm TA, Takeuchi T, Trauner M, van der Heijde D, Voshaar M, Winthrop KL, Ravelli A, Betteridge N, Burmester GR, Bijlsma JW, Bykerk V, Caporali R, Choy EH, Codreanu C, Combe B, Crow MK, de Wit M, Emery P, Fleischmann RM, Gabay C, Hetland ML, Hyrich KL, Iagnocco A, Isaacs JD, Kremer JM, Mariette X, Merkel PA, Mysler EF, Nash P, Nurmohamed MT, Pavelka K, Poor G, Rubbert-Roth A, Schulze-Koops H, Strangfeld A, Tanaka Y, Smolen JS. Consensus

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jun;82(6):773-787.

***Dąbkowska  
2019***

Klaudia Dąbkowska, Wojdas M, Katarzyna Winsz-Szczotka. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne *Farm Pol*, 2019, 75 (1): 34–43  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ptfarm.pl/PF/przeglad-numerow/-/27902>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

***ECPR 2022***

El Miedany Y, Salah S, Lotfy H, El Gaafary M, Abdulhady H, Salah H, Nasef SI, El-Latif EA, Farag Y, Eissa M, Esam Maher S, Radwan A, El-Shanawany AT, Medhat BM, El Mikkawy D, Mosa DM, El Deriny G, Mortada M, Osman NS, Fouad NA. Updated clinical practice treat-to-target guidelines for JIA management: the Egyptian College of Pediatric Rheumatology initiative. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation [Internet]*. 2022 May 13 [cited 2023 Apr 4];49(1).  
Dostępne online pod adresem: <https://erar.springeropen.com/articles/10.1186/s43166-022-00125-1>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

***EULAR OM  
2023***

Opracowanie własne na podstawie: EULAR outcome measures library  
Dostępne online pod adresem: <https://oml.eular.org/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

***Fair 2019***

Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life, A Systematic Review. *Open Access Rheumatol.* 2019 Nov 1;11:237-252  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830373/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

***GBA 2022***

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis, und juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 2 Jahre)  
Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5315/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

***Giannini 1997***

Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1202-9.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9214419/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

***GKJR 2018***

Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, Haas JP, Speth F, Kallinich T, Rieber N, Hufnagel M, Jansson AF, Hedrich C, Winowski H, Berger T, Foeldvari I, Ganser G, Hospach A, Huppertz HI, Mönkemöller K, Neudorf U, Weißbarth-Riedel E, Wittkowski H, Horneff G, Foell D; PRO-KIND SJIA project collaborators. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jan 22;16(1):7.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357887/>  
Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- GKJR 2022** Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K, Foeldvari I, Deuter C, Ganser G, Haas JP, Hinze C, Holzinger D, Hospach A, Huppertz HI, Illhardt A, Jung M, Kallinich T, Klein A, Minden K, Mönkemöller K, Mrusek S, Neudorf U, Dückers G, Niehues T, Schneider M, Schoof P, Thon A, Wachowsky M, Wagner N, Bloedt S, Hofer M, Tenbrock K, Schuetz C. Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. *Clin Immunol.* 2022 Dec;245:109143.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191738/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Gutiérrez-Suárez 2007** Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, Harjacek M, Nielsen S, Susic G, Mihaylova D, Huemer C, Melo-Gomes J, Andersson-Gare B, Balogh Z, De Cunto C, Vesely R, Pagava K, Romicka AM, Burgos-Vargas R, Martini A, Ruperto N; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Feb;46(2):314-20.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16877459/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- HAS 2022** Haute Autorite de Sante - XELJANZ (tofacitinib) - Arthrite juvénile  
Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3337944/fr/xeljanz-tofacitinib-arthrite-juvenile](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3337944/fr/xeljanz-tofacitinib-arthrite-juvenile)  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)*. Cochrane, 2023. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- IAP 2022** Indian Academy of Pediatrics – Juvenile Idiopathic Arthritis – Standard Treatment Guidelines  
Dostępne online pod adresem: <https://iapindia.org/pdf/Ch-051-STG-juvenile-idiopathic-arthritis.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019.  
Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 05/2021)  
Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ILAR 2001** Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390-2.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760812/>

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**ILAR 2021**

Petty RE, Southwood TR, Manners P i wsp. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760812/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**IQWiQ 2022**

Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – [A21-121] Tofacitinib (jPsA und pJIA)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-121.html>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**ITF 2018**

Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, Akikusa JD, Al-Mayouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhney S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert SJ, Smolen JS. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030. Epub 2018 Apr 11.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643108/>

Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.

**JCR 2018**

Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Nozawa T, Iwata N, Umebayashi H, Kinjo N, Kunishima T, Yasumura J, Mori M. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Modern Rheumatology [Internet]*. 2018 Oct 29 [cited 2023 Apr 4];29(1):41–59.

Dostępne online pod adresem: <https://academic.oup.com/mr/article-abstract/29/1/41/6299817>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**JIAWG 2020**

Ho ACH, Wong SN, Leung LCK, Chan WKY, Chong PCY, Tse NKC, Yeung RHM, Kong SY, Lee KP. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in juvenile idiopathic arthritis of polyarticular course, enthesitis-related arthritis, and psoriatic arthritis: a consensus statement. *Hong Kong Med J*. 2020 Feb;26(1):56-65.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077861/>

Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.

**Klein-Gitelman 2023**

Marisa Klein-Gitelman, Classification of juvenile idiopathic arthritis

Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-juvenile-idiopathic-arthritis>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Moorthy 2010**

Moorthy LN, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ. Burden of childhood-onset arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010 Jul 8;8:20.

Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914068/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- Mourão 2013** Mourão, A., Santos, M., Melo Gomes, J. et al. PReS-FINAL-2021: JADAS-CRP instead of JADAS-ESR...results from REUMA.PT. *Pediatr Rheumatol* 11 (Suppl 2), P34 (2013).  
Dostępne online pod adresem: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-11-S2-P34>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 30/08/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
- NCPE 2023** National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) - Tofacitinib (Xeljanz®) for active polyarticular juvenile idiopathic arthritis. HTA ID: 21034  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/tofacitinib-xeljanz-for-active-polyarticular-juvenile-idiopathic-arthritis-hta-id-21034/>  
Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.
- NFZ JGP 2023** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP  
Dostęp online: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- NFZ PL 2023** Opracowanie własne na podstawie danych z Portalu Statystyk NFZ w części dotyczącej programów lekowych  
Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2021-01&S.DateTo=2021-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+CHORYCH+Z+AKTYWN%C4%84+POSTACI%C4%84+REUMATOIDALNEGO+ZAPALE-NIA+STAW%C3%93W+I+M%C5%81ODZIE%C5%83CZEGO+IDIOPATYCZNEGO+ZAPALE-NIA+STAW%C3%93W&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- NFZ ZK 2023** Opracowanie własne na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych  
Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Nigrovic 2023** Peter A Nigrovic, Marisa Klein-Gitelman, Elizabeth TePas. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: Management and prognosis.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/psoriatic-juvenile-idiopathic-arthritis-management-and-prognosis>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



- Obarska 2022** Obarska I., Nierówności w dostępie do leczenia biologicznego w chorobach autoimmunizacyjnych w Europie. Refundacja apteczna szansą na poprawę efektywności leczenia w Polsce, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa 2022.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/raport\\_pzppf\\_nierownosci-w-dostepie-do-leczenia-biologicznego\\_23\\_05\\_2022\\_\(1\).pdf](https://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/raport_pzppf_nierownosci-w-dostepie-do-leczenia-biologicznego_23_05_2022_(1).pdf)  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Oliveira-Ramos 2016** Oliveira-Ramos F, Eusébio M, M Martins F, Mourão AF, Furtado C, Campanilho-Marques R, Cordeiro I, Ferreira J, Cerqueira M, Figueira R, Brito I, Canhão H, Santos MJ, Melo-Gomes JA, Fonseca JE. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. RMD Open. 2016 Sep 22;2(2):e000304.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752356/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r. r.
- Palman 2018** Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Apr;32(2):206-222.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527427/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- PBAC 2023** PBAC. Public Summary Document – March 2023 PBAC Meeting TOFACITINIB, Tablet 5 mg, Oral liquid 1 mg per mL, 240 mL, Xeljanz®, Pfizer Australia Pty Ltd.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/tofacitinib-jia-Xeljanz-PSD-March-2023>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Postępski 2020** Jacek Postępski, Edyta Olesińska, Ewa Tuskiewicz-Misztal. Wytyczne/zalecenia Młodzieżcze idiopatyczne zapalenie stawów – Trendy w Reumatologii 2020  
Dostępne online pod adresem: <https://www.termedia.pl/Mlodzieznicze-idiopatyczne-zapalenie-stawow-Trendy-w-Reumatologii-2020,104,45209,1,0.html>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Postępski 2023** Jacek Postępski, Edyta Olesińska. Młodzieżcze idiopatyczne zapalenie stawów. Informacje ogólne.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.1>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- PRAG 2021** Alkwai HM, Mirza A, Abdwani R, Asiri A, Bakry R, Alenazi A, Khawaja K, Lotfy H, Almutairi M, Muzaffer M, Al-Suwairi W, Alzyoud R, Al-Mayouf SM. Consensus clinical approach for a newly diagnosed systemic juvenile idiopathic arthritis among members of the pediatric rheumatology Arab group. Int J Pediatr Adolesc Med. 2021 Sep;8(3):129-133.  
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34350323/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- PRES 2019** Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulfraat NM, Pistorio A, Ruperto N;

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieżczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieżczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh



Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019 Feb;46(2):190-197.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275259/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**PSO 2022**

Leal I, Miranda V, Fonseca C, Barbosa-Breda J, Cordeiro Sousa D, Mesquita-Marques P, Araújo J, Silva MI, Pedrosa AC, Palmares J, Furtado MJ, Macedo M, Lages V, Fonseca S, Gonçalves R, Ruão M, Gomes Rodrigues F, Ribeiro M, Proença R, Almeida M, Liverani M, Morais Pina S, Bernardo M, Nogueira V, Guerra Pinto R, Pinto Ferreira F, Pinto Proença R, Domingues I, Guedes M, Cordeiro M, Fraga F, Berens O, Gregório T, Brito I, Oliveira-Ramos F, Fonseca JE, Figueira L. The 2021 Portuguese Society of Ophthalmology joint guidelines with Paediatric Rheumatology on the screening, monitoring and medical treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *ARP Rheumatol.* 2022 Jan-Mar;1(1):49-62.

**Rutkowska-Sak 2013**

Lidia Rutkowska-Sak, Maria Majdan, Małgorzata Tłustochowicz, Witold Tłustochowicz, Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych. *Reumatologia* 2013; 51, 4: 259-264

**SHARE 2018**

Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, Gepstein R, Heiligenhaus A, Pilkington CA, Simonini G, Uziel Y, Vastert SJ, Wulffraat NM, Haasnoot AM, Walscheid K, Pálinkás A, Pattani R, Györgyi Z, Kozma R, Boom V, Ponyi A, Ravelli A, Ramanan AV. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2018 Aug;77(8):1107-1117.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29592918/>

Data ostatniego dostępu 12.10.2023 r.

**Singh 1994**

Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Dec;37(12):1761-9. doi: 10.1002/art.1780371209. PMID: 7986222.

Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7986222/>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Smolewska 2012**

Dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska - Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania. Nr II/2012(3)

Dostępne online pod adresem: <https://kn.pfron.org.pl/download/5/158/01ElzbietaSmolewska.pdf>

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Smolewska 2016**

Elżbieta Smolewska, Zbigniew Żuber. Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie. *Forum Reumatologiczne* 2016, tom 2, nr 1, 14–20 ISSN 2450–3088

Dostępne online pod adresem: [https://journals.viamedica.pl/rheumatology\\_forum/article/download/44712/31244](https://journals.viamedica.pl/rheumatology_forum/article/download/44712/31244)

Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- SNFMI 2023** Quartier P, Saadoun D, Belot A, Errera MH, Kaplanski G, Kodjikian L, Kone-Paut I, Miceli-Richard C, Monnet D, Audouin-Pajot C, Seve P, Uettwiller F, Weber M, Bodaghi B; Collaborators. French recommendations for the management of non-infectious chronic uveitis. *Rev Med Interne*. 2023 May;44(5):227-252.
- TJIAWG 2023** Stoustrup P, Resnick CM, Abramowicz S, Pedersen TK, Michelotti A, Küsel A, Koos B, Verna C, Nordal EB, Granquist EJ, Halbig JM, Kristensen KD, Kaban LB, Arvidsson LZ, Spiegel L, Stoll ML, Lerman MA, Glerup M, Defabianis P, Frid P, Alstergren P, Cron RQ, Ringold S, Nørholt SE, Peltomaki T, Larheim TA, Herlin T, Peacock ZS, Kellenberger CJ, Twilt M; Temporomandibular Joint Juvenile Arthritis Working Group. Management of Orofacial Manifestations of Juvenile Idiopathic Arthritis: Interdisciplinary Consensus-Based Recommendations. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jan;75(1):4-14.
- Weiss 2023** Pamela F Weiss, Marisa Klein-Gitelman, Elizabeth TePas. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis: Treatment  
Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/polyarticular-juvenile-idiopathic-arthritis-treatment>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Weiss 2023b** Pamela F. Weiss, MD, MSCE. Children Hospital of Philadelphia. Psoriatic Arthritis in Children  
Dostępne online pod adresem: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/psoriatic-arthritis-children>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Zaripova 2021** Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric Rheumatology [Internet]*. 2021 Aug 23;19(1).  
Dostępne online pod adresem: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-021-00629-8>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- ZUS 2023** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.
- Żuber 2013** Zbigniew Żuber, Lidia Rutkowska-Sak, Elżbieta Smolewska, Agnieszka Korobowicz-Markiewicz, Katarzyna Kobusińska, Bogna Dobrzyniecka, Iwona Klimecka, Witold Tłustochowicz. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. *Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii*. *Reumatologia* 2013; 51, 5: 328-331

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh