

Mepolizumab (Nucala[®]) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024)

Autorzy

[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Adama Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań, Polska

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny.....	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	9
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	10
2.4.1 Obraz kliniczny.....	10
2.4.2 Przebieg naturalny.....	11
2.4.3 Powikłania	12
2.4.4 Rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	13
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	14
2.6.1 Indukcja remisji.....	14
2.6.2 Podtrzymanie remisji.....	15
2.6.3 Leczenia nawrotów choroby.....	16
2.6.4 Inne kwestie	16
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
2.8 Wybór populacji docelowej.....	19
3 Interwencja	21
3.1 Charakterystyka interwencji.....	21
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	22
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	22
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	23
3.1.4 Mechanizm działania	24
3.1.5 Przeciwwskazania.....	24
3.1.6 Przedawkowanie	24
3.1.7 Działania niepożądane	25
3.1.8 Kompetencje personelu.....	26
3.2 Status refundacyjny w Polsce	26
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla mepolizumabu	27
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla mepolizumabu	28
3.5 Rekomendacje refundacyjne	28
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	28
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	38

4	Technologie opcjonalne	40
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	40
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	41
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	43
4.3.1	Prednizon	43
4.3.2	Metotreksat.....	43
4.3.3	Mykofenolan mofetylu.....	45
4.3.4	Azatiopryna.....	45
4.3.5	Cyklosporyna	46
4.3.6	Chlorochina.....	47
5	Efekty zdrowotne	49
6	Rodzaj i jakość dowodów	52
7	Podsumowanie	53
	Aneks 1. Program lekowy	55
	Aneks 2. Ocena nasilenia choroby	60
	Skala FFS	60
	Skala BVAS	61
	Aneks 3. Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce	63
	Aneks 4. Szczegółowa charakterystyka wybranych komparatorów	71
	Prednizon	71
	Metotreksat.....	78
	Mykofenolan mofetylu	88
	Azatiopryna.....	97
	Cyklosporyna	103
	Chlorochina.....	114
	Spis tabel	120
	Bibliografia	122

Wykaz skrótów i akronimów

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AAV	zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. <i>(ANCA)-associated vasculitis</i>)
ANCA	autoprzeciwciała przeciwko antygenom cytoplazmy neutrofilii (ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
ANCA-AV	zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b. d.	brak danych
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
CHCC	<i>Chappel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
EGPA	eozyfilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangitis</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FFS	<i>The Five-Factor Score</i>
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GC	glikokortykosteroidy (ang. <i>glucocorticoids</i>)
GPA	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HE	hipereozynofilia
HES	zespół hipereozynofilowy (ang. <i>hypereosinophilic syndrome</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IL-5	interleukina 5
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)
MPO	mieloperoksydaza

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for health and Care Excellence</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
QALY	Długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
r.ż.	rok życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SoC	standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Problem zdrowotny

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA) - (wcześniej znana jako zespół Churga-Strauss) jest układowym, martwiczym zapaleniem małych naczyń z towarzyszącą astmą oskrzelową, eozynofilią i naciekiem eozynofilowym różnych tkanek z tworzeniem ziarniniaków. Obowiązująca definicja EGPA według CHCC brzmi: zespół charakteryzujący się: ziarniniakowym i bogatoeozynofilowym zapaleniem obejmującym układ oddechowy, martwiczym zapaleniem naczyń małego i średniego kalibru, astmą i eozynofilią.

Epidemiologia

EGPA dotyka mniej niż 5 na 10 000 osób, co odpowiada powszechnym definicjom rzadkiej choroby, dlatego jest skwalifikowana do tej grupy i z tego powodu dane na jej temat są stosunkowo ograniczone. EGPA jest chorobą o rocznej zapadalności 0,5-1,0 przypadków/1 mln mieszkańców i częstości występowania 2-11 przypadków/1 mln mieszkańców w populacji ogólnej w Europie.

Częstość występowania EGPA jest najwyższa wśród osób w wieku 40-60 lat (średnio 48 lat), z równym rozkładem płciowym i etnicznym.

Na podstawie danych pochodzących z rejestru POLVAS oraz danych dotyczących chorobowości i zapadalności na GPA w Polsce oszacowano, iż zapadalność na EGPA wynosi w Polsce 1,88 przypadków/1 mln mieszkańców, a chorobowość - 8,81 przypadków/1 mln mieszkańców.

Metody leczenia

W indukcji remisji u chorych z nowo powstałym lub nawracającym EGPA bez objawów zagrażających narządom lub życiu zaleca się leczenie glikokortykosteroidami w monoterapii lub w połączeniu z mepolizumabem, azatiopryną, metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. W przypadku pacjentów z zagrażającą życiu/narządom chorobą stosuje się glikokortykosteroidy w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem lub rytuksymabem.

W celu utrzymania remisji nawracającego lub opornego EGPA po indukcji remisji z powodu objawów niezagrażających narządom lub życiu w momencie nawrotu, zaleca się leczenie mepolizumabem w połączeniu z glikokortykosteroidem. W celu podtrzymania remisji u pacjentów z chorobą niezagrażającą życiu/narządom stosuje się schemat terapii identyczny z tym używanym do indukcji remisji.

W leczeniu ciężkiego nawrotu EGPA rozważa się zastosowanie rytuksymabu (zarówno u chorych, u których remisję uzyskano przy użyciu rytuksymabu, jak i chorych leczonych wcześniej cyklofosfamidem). U chorych z nieciężkim nawrotem (astma lub zapalenie nosa i zatok przynosowych) podczas stosowania metotreksatu, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub glikokortykosteroidów w monoterapii rozważa się dodanie mepolizumabu.

Należy podkreślić, że obecnie w Polsce nie ma terapii zarejestrowanej i refundowanej w leczeniu EGPA. Leki wykorzystywane w terapii EGPA są stosowane off-label, a część z nich może być refundowana w ramach wskazania pozarejestrowanego przy złożeniu, że EGPA jest chorobą autoimmunizacyjną.

Sytuacja refundacyjna

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku, mepolizumab (Nucala®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Mepolizumab (Nucala®) jest refundowany w Polsce w ramach programów lekowych: B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” oraz B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń spełniający kryteria włączenia zgodne z zapisami programu lekowego;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi mepolizumab (Nucala®) w skojarzeniu z SoC;
- (C) komparatory, do których należy:
 - SoC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu).
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zgodnie z zapisami programu lekowego szukane będą wyniki pozwalające na ocenę:
 - uzyskania niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3 - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;
 - spadku wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;
 - utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).
 - z zakresu jakości życia:
 - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22).
 - działania niepożądane;
 - (S) typ badań, tj.:
 - Opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
 - Opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
 - Badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania Nucala w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych,
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*),
- prezentację analizowanego produktu leczniczego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego,
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych,
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych,
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangitis*, EGPA) - (wcześniej znana jako zespół Churga-Strauss) jest układowym, martwiczym zapaleniem małych naczyń z towarzyszącą astmą oskrzelową, eozynofilią i naciekiem eozynofilowym różnych tkanek z tworzeniem ziarniniaków [Szczeklik 2013].

Obowiązująca definicja EGPA według CHCC brzmi: zespół charakteryzujący się: ziarniniakowym i bogatoeozynofilowym zapaleniem obejmującym układ oddechowy, martwiczym zapaleniem naczyń małego i średniego kalibru, astmą i eozynofilią [Wiatr 2013].

2.2 Etiologia i patogeneza

Chociaż dokładna etiologia eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń jest nieznana wyraźne cechy alergii i obecność kompleksów immunologicznych, zwiększonej odporności komórek T oraz modyfikacji humoralnej wskazują, że zespół ten może być chorobą autoimmunologiczną. U około 40% pacjentów EGPA związana jest z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów, zwłaszcza okołojądrowych-ANCA/MPO-ANCA. Z wystąpieniem EGPA wiąże się obecność antagonistów receptora leukotrienowego, lecz do tej pory wyraźna rola przyczynowa w indukowaniu choroby nie została wykazana [Orphanet].

2.3 Rozpoznawanie

EGPA rozpoznaje się na podstawie typowego obrazu klinicznego i - jeśli jest dostępne - badania histologicznego zajętego narządu.

Kryteria klasyfikacyjne wg Lanhama to:

- astma,
- eozynofilia krwi obwodowej (>1500/ μ l),
- objawy zapalenia naczyń ≥ 2 narządów poza płucami.

Kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR (2022) przedstawiono w Tab. 1. Kryteria te stosuje się u chorych z rozpoznaniem zapaleniem małych lub średnich naczyń w celu zakwalifikowania chorego do EGPA. Przed kwalifikacją należy wykluczyć inne choroby mogące być przyczyną objawów. Do spełnienia kryteriów klasyfikacyjnych wymagane jest uzyskanie ≥ 6 pkt z 7 kategorii [Szczeklik 2022].

Tab. 1 Kryteria klasyfikacyjne eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) wg ACR/EULAR (2022) [Grayson 2022].

Kryteria	Punktacja
Kliniczne	
Obturacyjna choroba dróg oddechowych	3
Polipy nosa	3

Kryteria	Punktacja
Mononeuropatia wieloogniskowa	1
Laboratoryjne	
Liczba eozynofiliów we krwi $\geq 1000/\mu\text{l}$	5
Przeciwciała c-ANCA lub przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA)	-3
Krwinkomocz	-1
Histologiczne	
Pozanaczyniowe zapalenie z dominacją eozynofiliów	2

Eozynofilia powyżej 10% jest charakterystyczną cechą stwierdzaną w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z EGPA i może sięgać nawet 75% liczby komórek krwi obwodowej. Bardzo częste są również zmiany widoczne w RTG klatki piersiowej (nacieki, zapalenie płuc). Biopsje tkanki wykazują eozynofilię, martwicze zapalenie naczyń małych do średnich, a czasem małe martwicze zapalenie ziarniniakowe [Orphanet].

W przebiegu EGPA wyróżnia się dwie odrębne formy/fenotypy w zależności od statusu ANCA u pacjenta. U pacjentów ANCA dodatnich dominuje wzorzec naczyniowy choroby z częstszym zajęciem nerek, neuropatią i patologią skóry w porównaniu z pacjentami ANCA ujemnymi. W tej drugiej grupie częstsze jest zajęcie płuc i serca [Szczeklik 2013]. Chorzy z obecnością tych przeciwciał częściej manifestują również objawy oczne i laryngologiczne. Występowanie przeciwciał jest też związane z istotnie częstszym pojawianiem się nawrotów, natomiast rzadziej dochodzi w tych przypadkach do zgonu z powodu choroby [Wiatr 2013].

W celu rozpoznania EGPA wykonuje się badania:

- laboratoryjne: eozynofilia krwi obwodowej (często $>1500/\mu\text{l}$), wzrost OB i CRP, niedokrwistość normocytowa, cechy zajęcia nerek (krwinkomocz, białkomocz, niekiedy nerczycowy), ANCA (MPO-ANCA u ~50%),
- obrazowe: w RTG i TK obraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, cechy krwawienia pęcherzykowego,
- czynnościowe płuc: zmiany typowe dla astmy,
- histologiczne: odcinkowe martwicze zapalenie małych i średnich naczyń, martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym (może też występować nieziarniniakowe zapalenie z naciekiem eozynofilowym) [Szczeklik 2022].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Obraz kliniczny

Ponieważ EGPA jest chorobą ogólnoustrojową, może wpływać na prawie każdy narząd. Większość pacjentów skarży się na objawy ogólne, takie jak złe samopoczucie, zmęczenie, gorączka, bóle stawów i utrata masy ciała. Zajęcie układu oddechowego (najbardziej charakterystyczne dla EGPA) obejmuje astmę - obecną u prawie wszystkich pacjentów oraz nacieki płucne o niejednorodnym i przejściowym charakterze, które zwykle szybko ustępują po rozpoczęciu leczenia kortykosteroidami. Typowe dla EGPA jest również zajęcie układu

nerwowego, które może występować nawet u 76% pacjentów i zwykle objawia się w postaci zapalenia złożonego jednonerwowego (ang. *mononeuritis multiplex*), np. porażenie nerwu strzałkowego z opadaniem stopy, jednak może również występować polineuropatia obwodowa. Ból brzucha jest najczęstszym objawem zajęcia przewodu pokarmowego (występuje u 50% pacjentów), jednak mogą również występować cięższe postaci choroby z zagrażającymi życiu powikłaniami, takimi jak niedokrwienie jelit lub martwica. Zmiany skórne występują u około 50% pacjentów i mają różny przebieg. Zajęcie nerek jest rzadsze (25-47% pacjentów) niż w innych chorobach małych naczyń, a jeśli występuje, charakteryzuje się ogniskowym i segmentalnym martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, które może prowadzić do objawów, takich jak białkomocz, krwiomocz lub nadciśnienie układowe [Szczeklik 2013].

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może manifestować się śpiączką, objawami psychozy, zaburzeniami orientacji, drgawkami. Objawy ze strony OUN są często przyczyną śmierci, prawdopodobnie w przebiegu krwawień do mózgu lub zatorów naczyń mózgowych [Wiatr 2013].

Objawy i zmiany narządowe:

- objawy ogólne - gorączka, osłabienie, utrata łaknienia, chudnięcie,
- zmiany w układzie oddechowym - astma (u >95% pacjentów; zwykle ciężka), alergiczny nieżyt nosa, często polipy nosa, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, wysięk opłucnowy, rzadko krwioplucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych,
- zmiany w układzie nerwowym - mononeuropatia wieloogniskowa (u ~70% pacjentów), polineuropatia symetryczna (u ~60% pacjentów), objawy ze strony OUN (rzadko),
- zmiany w nerkach - kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN),
- zmiany w układzie krążenia - eozynofilowe zapalenie wsierdza i/lub mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych (może wystąpić zawał serca) i osierdza, objawy niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze związane z zajęciem nerek,
- zmiany skórne - plamica uniesiona, rzadziej guzki podskórne, pokrzywka, siność siatkowata, grudki ulegające owrzodzeniu,
- zmiany w przewodzie pokarmowym - eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, niedokrwienie, martwica i perforacja jelit wskutek zapalenia naczyń, objawiają się nawracającym bólem brzucha, często silnym, biegunką, krwawieniem z przewodu pokarmowego,
- inne (rzadko) - uropatia zaporowa (w wyniku zwężenia moczowodu lub obecności ziarniniaków w gruczole krokowym), ból i osłabienie mięśni, ból stawów (zwykle bez wysięku), zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej [Szczeklik 2022].

2.4.2 Przebieg naturalny

Początek występuje zwykle pomiędzy 15. a 70. rokiem życia. EGPA może obejmować wiele narządów, a pacjenci mają często atopowe problemy. Początek EGPA zazwyczaj wiąże się z zaostrzeniem astmy. Typowe cechy tej choroby to alergia i zapalenie naczyń.

W eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń wyodrębnia się trzy wyraźne fazy, które mogą występować w różnej kolejności. Faza zwiastująca charakteryzuje się astmą z lub bez alergicznego nieżytu nosa. Druga faza objawia się eozynofilią we krwi obwodowej i infiltracją eozynofilową tkanki, dającą obraz podobny do eozynofilii płucnej (zespół Loefflera), przewlekłym eozynofilowym zapaleniem płuc czy eozynofilowym zapaleniem żołądka i jelit. Trzecia faza - zapalenia naczyń krwionośnych zwykle rozwija się w ciągu 3 lat od początku choroby i może obejmować jeden z następujących narządów: serce (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, niewydolność), obwodowy układ nerwowy (neuropatia u 78% pacjentów), nerki, węzły chłonne, zatoki przynosowe, mięśnie i skóra. Zaangażowanie skóry (guzki, pokrzywka) występuje u dwóch na trzech pacjentów. Obserwuje się także gorączkę, objawy grypopodobne i utratę masy ciała. Chorzy na EGPA z przeciwciałami przeciwko mieloperoksydazie (MPO) i cytoplazmie neutrofilii (ANCA) wykazują nieco inny fenotyp kliniczny (np. częstsze występowanie choroby nerek) [Orphanet].

Przebieg choroby:

1. faza prodromalna - u osób w wieku 20-40 lat typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, czasem z powstawaniem polipów oraz astmą (zwykle po 30. r.ż.),
2. faza eozynofilii - objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym,
3. faza zapalenia naczyń - przeciętnie po 3 latach (ale nawet po 30) od pierwszych objawów. Po pewnym czasie zapalenie naczyń może ustępować, a dolegliwości alergiczne mogą nawracać. Występują też postaci skapoobjawowe i niepełne [Szczeklik 2022].

Ta sekwencja zdarzeń może jednak nakładać się na siebie, a ustalenie rozpoznania może być problematyczne [Szczeklik 2013].

Przyczyny zgonu: najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa [Szczeklik 2022].

2.4.3 Powikłania

Powikłania EGPA:

- zgon,
- powikłania sercowe - niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia,
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) - śpiączka, objawy psychozy, zaburzenia orientacji, drgawki, krwawienia do mózgu, zatory naczyń mózgowych [Wiatr 2013; Szczeklik 2022].

2.4.4 Rokowanie

Główną przyczyną śmierci w eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń jest zajęcie serca, a po nim krwotok do mózgu i udar. Mimo leczenia następstwa neurologiczne rzadko ustępują całkowicie [Orphanet].

Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się:

- wiek >65 lat,
- zajęcie układu sercowo-naczyniowego,
- zajęcie nerek z niewydolnością nerek,
- zajęcie układu nerwowego,
- zajęcie układu pokarmowego.

Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9%, z 1 czynnikiem - 20%, a z 2 i więcej - 40%. Generalnie 5 lat przeżywa 89% chorych na EGPA, przy czym dotyczy to 95% chorych z ANCA(+) i 88 % chorych z ANCA(-). Pięcioletni czas do nawrotu wynosi dla całej grupy 65%, przy czym dotyczy to 58% chorych z ANCA(+) i 67% chorych z ANCA(-) (16). Czynnikiem stwarzającym większe ryzyko nawrotu są obecność ANCA i eozynofilia wstępna <3 000 komórek/ml. Natomiast 10 lat bez nawrotu przeżywa 54% chorych bez różnic związanych z obecnością ANCA [Wiatr 2015].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

EGPA dotyka mniej niż 5 na 10 000 osób, co odpowiada powszechnym definicjom rzadkiej choroby, dlatego jest skwalifikowana do tej grupy i z tego powodu dane na jej temat są stosunkowo ograniczone. Ogólnie rzecz biorąc, częstość występowania ANCA-AV wzrosła od lat 80. XX wieku, ale w ciągu ostatnich 20 lat pozostawała stabilna, prawdopodobnie ze względu na wzrost świadomości lekarzy i wprowadzenie testów ANCA [Watts 2015].

EGPA jest chorobą o rocznej zapadalności 0,5-1,0 przypadków/1 mln mieszkańców i częstości występowania 2-11 przypadków/1 mln mieszkańców w populacji ogólnej w Europie (Tab. 2, Tab. 3) [Watts 2005].

Tab. 2 Roczna zapadalność na EGPA w Europie (na milion mieszkańców)* [Watts 2005].

Kraj	Liczba nowych przypadków/1 mln mieszkańców
Norwegia	0,5
Niemcy	1,0
Hiszpania	0,9

*W obliczeniach i tabeli nie uwzględniono danych pochodzących z Wielkiej Brytanii ze względu na ich niską wiarygodność.

**Tab. 3 Częstość występowania EGPA w Europie (na milion mieszkańców)*
[Watts 2005].**

Kraj	Liczba chorych/1 mln mieszkańców
Niemcy (Północna część)	7
Niemcy (Południowa część)	2
Szwecja	7
Francja	11

*W obliczeniach i tabeli nie uwzględniono danych pochodzących z Wielkiej Brytanii ze względu na ich niską wiarygodność.

Częstość występowania EGPA jest najwyższa pośród osób w wieku 40-60 lat (średnio 48 lat), z równym rozkładem płciowym i etnicznym [Szczeklik 2013].

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o dane pochodzące z rejestru POLVAS.

Rejestr POLVAS jest pierwszą dużą bazą danych pacjentów z AAV w Polsce. Przeprowadzono systematyczne wieloośrodkowe retrospektywne badanie dorosłych pacjentów z rozpoznaniem AAV w latach styczeń 1990 r. - grudzień 2016 r. w celu przeanalizowania ich obrazu klinicznego, zajęcia narządów i czynników wpływających na wyniki. Do badania pacjentów zgłoszono z dziewięciu ośrodków (14 oddziałów klinicznych) z siedmiu województw zamieszkiwanych przez 22,3 mln mieszkańców (58,2% ludności Polski). Ośrodki uczestniczące włączyły do rejestru 625 pacjentów z AAV. Ich rozkład przedstawiał się następująco: 417 pacjentów (66,7%) z GPA, 106 (17,0%) z MPA oraz 102 (16,3%) z EGPA [POLVAS; Wójcik 2019].

Na podstawie tego podziału oraz danych dotyczących chorobowości i zapadalności na GPA w Polsce [Kanecki 2018] oszacowano chorobowość i zapadalność dla EGPA w populacji polskiej (Tab. 4).

Tab. 4 Epidemiologia EGPA w populacji polskiej.

	Chorobowość		Zapadalność	
	GPA	EGPA	GPA	EGPA
Liczba pacjentów	417	102	417	102
Częstość występowania/mln	38,4	9,39	7,7	1,88

GPA - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*); EGPA - eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*)

W wyniku szacunków określono, iż zapadalność na EGPA wynosi w Polsce 1,88 przypadków/1 mln mieszkańców, a chorobowość - 9,39 przypadków/1 mln mieszkańców.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Indukcja remisji

W indukcji remisji EGPA stosowane są różne protokoły leczenia, zostały one szczegółowo opisane w Tab. 5. Ich wybór zależy od stadium i aktywności choroby u danego pacjenta.

Tab. 5 Protokoły leczenia ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń - indukcja remisji [EULAR 2022].

Lek	Stadium i aktywność choroby	Dawkowanie
Cyklofosfamid - puls** + Prednizolon	Zagrażające życiu/narządom (FFS \geq 1); indukcja remisji	600 mg/m ² w dniach 1., 15. i 29., a następnie 500 mg w dniach 50., 71., 92., 113., 134. i 155.
Rytuksymab** + Prednizolon	Zagrażające życiu/narządom (FFS \geq 1); indukcja remisji	1g w dniach 1. i 15.
Mepolizumab* + Prednizolon	Brak aktywnych objawów zagrażających życiu/organom (FFS=0) + nawracająca lub oporna na leczenie choroba; indukcja i podtrzymanie remisji	300 mg co 4 tygodnie sc.
Azatiopryna** + Prednizolon	Niezagrożająca życiu/narządom (FFS=0) w przypadku indukcji remisji i wszystkie stopnie nasilenia dla podtrzymania remisji	2 mg/kg/dzień, maksymalnie 200 mg/dzień
Metotreksat** + Prednizolon		15-25 mg raz w tygodniu doustnie lub podskórnie
Mykofenolan mofetylu** + Prednizolon		2 000-3 000 mg/dobę
Monoterapia prednizolonem		1 mg/kg/dobę przez 3 tygodnie (maksymalnie 80 mg/dobę), redukcja o 7,5 mg co dwa tygodnie do 0,25 mg/kg/dobę po 3 miesiącach, następnie o 5 mg co 2 tygodnie do 10 mg/dobę, następnie o 1 mg co 3 tygodnie do najniższej skutecznej dawki

*Prednizolon - należy rozważyć niższą dawkę początkową i/lub szybsze zmniejszanie dawki w zależności od indywidualnego nasilenia/przebiegu choroby;

**podtrzymanie remisji u pacjentów po indukcji remisji z powodu objawów zagrażających życiu/narządom.

‡Nie jest formalnie zatwierdzony do stosowania w ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń w Unii Europejskiej;

†Na podstawie badań o najwyższym poziomie dowodów zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi EULAR dla zaleceń EULAR;

§randomizowane badanie kontrolowane z heterogenną populacją.

FFS = Five Factor Score (wiek > 65 lat, objawy kardiologiczne, objawy żołądkowo-jelitowe, przewlekła choroba nerek zdefiniowana jako stabilne maksymalne stężenie kreatyniny w surowicy \geq 150 μ mol/l są czynnikami złego rokowania; objawy ze strony uszu, nosa i gardła są czynnikami dobrego rokowania dla GPA i EGPA)

ACR w swoich wytycznych z 2021 r. deklaruje stanowisko, iż w przypadku pacjentów z aktywną, ciężką postacią EGPA, jako terapię początkową można zalecić glikokortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie w dużych dawkach. W celu indukcji remisji u tych pacjentów można przepisać cyklofosfamid lub rytuksymab.

2.6.2 Podtrzymanie remisji

W podtrzymaniu remisji EGPA stosowane są różne protokoły leczenia, zostały one szczegółowo opisane w Tab. 6. Ich wybór zależy od stadium i aktywności choroby u danego pacjenta

Tab. 6 Protokoły leczenia ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń - podtrzymanie remisji [EULAR 2022].

Lek	Stadium i aktywność choroby	Dawkowanie
Mepolizumab* + Prednizolon	Brak aktywnych objawów zagrażających życiu/organom (FFS=0) + nawracająca lub oporna na leczenie choroba; indukcja i podtrzymanie remisji	300 mg co 4 tygodnie sc.
Azatiopryna** + Prednizolon	Niezagrożająca życiu/narządom (FFS=0) w przypadku indukcji remisji i wszystkie stopnie nasilenia dla podtrzymania remisji	2 mg/kg/dzień, maksymalnie 200 mg/dzień
Metotreksat** + Prednizolon		15-25 mg raz w tygodniu doustnie lub podskórnie
Mykofenolan mofetylu** + Prednizolon		2 000-3 000 mg/dobę

Lek	Stadium i aktywność choroby	Dawkowanie
Monoterapia prednizolonem		1 mg/kg/dobę przez 3 tygodnie (maksymalnie 80 mg/dobę), redukcja o 7,5 mg co dwa tygodnie do 0,25 mg/kg/dobę po 3 miesiącach, następnie o 5 mg co 2 tygodnie do 10 mg/dobę, następnie o 1 mg co 3 tygodnie do najniższej skutecznej dawki

*Prednizolon - należy rozważyć niższą dawkę początkową i/lub szybsze zmniejszanie dawki w zależności od indywidualnego nasilenia/przebiegu choroby;

**podtrzymanie remisji u pacjentów po indukcji remisji z powodu objawów zagrażających życiu/narządom.

†Nie jest formalnie zatwierdzony do stosowania w ziarniniakowości eozynofilowej z zapaleniem naczyń w Unii Europejskiej;

‡Na podstawie badań o najwyższym poziomie dowodów zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi EULAR dla zaleceń EULAR;

§randomizowane badanie kontrolowane z heterogenną populacją.

FFS = Five Factor Score (wiek > 65 lat, objawy kardiologiczne, objawy żołądkowo-jelitowe, przewlekła choroba nerek zdefiniowana jako stabilne maksymalne stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ są czynnikami złego rokowania; objawy ze strony uszu, nosa i gardła są czynnikami dobrego rokowania dla GPA i EGPA)

Według ACR czas trwania leczenia glikokortykosteroidami w podtrzymaniu remisji EGPA powinien być uzależniony od stanu klinicznego, wyników i preferencji pacjenta.

2.6.3 Leczenia nawrotów choroby

W leczeniu ciężkiego nawrotu rozważa się zastosowanie rytuksymabu (zarówno u chorych, u których remisję uzyskano przy użyciu rytuksymabu, jak i chorych leczonych wcześniej cyklofosfamidem). U chorych z nieciężkim nawrotem (astma lub zapalenie nosa i zatok przynosowych) podczas stosowania metotreksatu, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub glikokortykosteroidów w monoterapii rozważa się dodanie mepolizumabu. Po zastosowaniu takiego protokołu leczenia nawrotów 5 lat przeżywa ~80% chorych. [Szczeklik 2022]

2.6.4 Inne kwestie

Zgodnie z opinią ACR z 2021 r. stosowanie inhibitorów leukotrienów nie jest przeciwwskazane u pacjentów z EGPA z aktywną astmą i/lub chorobą zatok przynosowych. U pacjentów z zajęciem zatok przynosowych można rozważyć leczenie płukankami do nosa i terapiami miejscowymi (np. antybiotykami, lubrykantami i glikokortykosteroidami).

Należy podkreślić, że obecnie w Polsce nie ma terapii zarejestrowanej i refundowanej w leczeniu EGPA. Leki wykorzystywane w terapii EGPA stosowane są off-label, a część z nich może być refundowana w ramach wskazania pozarejestacyjnego przy złożeniu, że EGPA jest chorobą autoimmunizacyjną.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.06.2023 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)* z 2022 roku,
- *American College of Rheumatology (ACR)* z 2021 roku.

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. Technologia wnioskowana zaznaczona jest kolorem zielonym.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2022	<p>Indukcja remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu indukcji remisji w nowo występującym lub nawracającym EGPA z objawami zagrażającymi narządom lub zagrażającymi życiu, zaleca się leczenie kombinacją dużych dawek glukokortykosteroidów i cyklofosfamidu. Można rozważyć połączenie dużych dawek glikokortykosteroidów i rytuksymabu jako alternatywa. (LoE: 2B, SoR: B) • W celu indukcji remisji w nowo powstałym lub nawracającym EGPA bez objawów zagrażających narządom lub życiu zaleca się leczenie glikokortykosteroidami. (LoE: 2B, SoR: B) • W celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu zaleca się stosowanie mepolizumabu. (LoE: 1B, SoR: B) <p>Podtrzymanie remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu utrzymania remisji EGPA po indukcji remisji choroby zagrażającej narządom lub życiu, należy rozważyć leczenie metotreksatem[†], azatiopryną[‡], mepolizumabem[‡] lub rytuksymabem[‡]. (†: LoE: 4, SoR: C; ‡: LoE: 2B, SoR: B) • W celu utrzymania remisji nawracającego EGPA po indukcji remisji z powodu objawów niezagrażających narządom lub życiu w momencie nawrotu, zaleca się leczenie mepolizumabem. (LoE: 1B, SoR: A) <p>Poziom dowodów (LoE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1A - na podstawie metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych, • 1B - na podstawie co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego, • 2A - na podstawie co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji, • 2B - na podstawie co najmniej jednego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego, • 3 - na podstawie badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne, • 4 - na podstawie raportów lub opinii komitetów ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów. <p>Siła rekomendacji (SoR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • A - dowody poziomu 1, • B - dowody poziomu 2 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 1, • C - dowody poziomu 3 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 1 lub 2, • D - dowody poziomu 4 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 2 lub 3.
ACR 2021	<p>Indukcja remisji w przypadku aktywnej, ciężkiej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z aktywnym, ciężkim EGPA warunkowo zaleca się leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem niż mepolizumabem w celu indukcji remisji. (Poziom dowodów: niski) <p>Indukcja remisji w przypadku aktywnej, nieciężkiej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia mepolizumabem i GC niż metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GC. (Poziom dowodów: bardzo niski do niski)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA warunkowo zalecamy rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GC niż samymi GC. (Poziom dowodów: <i>niski</i>) • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA warunkowo zalecamy rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GC niż cyklofosfamidem lub rytuksymabem i GC. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski do niski</i>) <p>Podtrzymanie remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z ciężką postacią EGPA, których choroba weszła w remisję po leczeniu cyklofosfamidem, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu niż rytuksymabem w celu utrzymania remisji. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z ciężką postacią EGPA, u których choroba weszła w fazę remisji, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu niż mepolizumabem w celu utrzymania remisji. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) <p>Leczenie nawrotu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby po wcześniejszej skutecznej indukcji remisji cyklofosfamidem, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem niż cyklofosfamidem w celu przywrócenia remisji. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby po wcześniejszej skutecznej indukcji remisji za pomocą rytuksymabu, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem niż przejście na cyklofosamid w celu przywrócenia remisji. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) podczas leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż zmianę na inny lek. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) podczas przyjmowania małych dawek GC i bez innej terapii, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż dodawanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z EGPA i wysokim poziomem IgE w surowicy, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok) podczas leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż omalizumabu. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) <p>Inne kwestie:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym EGPA otrzymujących inhibitory leukotrienów, warunkowo zaleca się kontynuowanie stosowania inhibitorów leukotrienów niż ich odstawiania. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z EGPA warunkowo zaleca się wykonanie echokardiogramu w momencie rozpoznania. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z EGPA warunkowo zaleca się stosowanie <i>the Five-Factor Score</i> (FFS) w celu ukierunkowania terapii. (Poziom dowodów: <i>bardzo niski</i>) • W przypadku pacjentów z EGPA, którzy otrzymują cyklofosamid lub rytuksymab, warunkowo zaleca się przepisywanie leków profilaktycznych w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>. (Poziom dowodów: <i>niski</i>)

EGPA - eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangitis*); GC - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*);

Wnioskowana technologia medyczna jest wymieniana zarówno w wytycznych EULAR 2022, jak i ACR 2021. W przypadku EULAR 2022 mepolizumab stosowany w celu indukcji oraz utrzymania remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu ma wysoką siłę zaleceń. Według wytycznych ACR 2021 mepolizumab może być wykorzystywany w indukcji remisji w przypadku aktywnej, nieciężkiej EGPA oraz w przypadku nawrotu EGPA z nieciężkimi objawami choroby. W obu tych przypadkach poziom dowodów jest niski lub bardzo niski. Jednakże warto wspomnieć, iż wszystkie rekomendowane schematy leczenia EGPA posiadają niski lub bardzo niski poziom dowodów. Może być to związane ze statusem choroby rzadkiej i małą dostępnością badań.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zarejestrowane wskazanie to:

- leczenie uzupełniające pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA)..

Proponowana kwalifikacja do programu lekowego odbywa się na podstawie następujących kryteriów:

1. wiek 6 lat i więcej;
2. udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR;
3. aktywna postać EGPA (BVAS \geq 3) pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR:
 - I. *postać nawracająco-ustępująca* definiowana jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce \geq 7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetilu,

lub

II. *postać oporna na leczenie* w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako:

i) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu lub rytuksymab,

lub

ii) nawrót aktywnej choroby (BVAS/WG \geq 3) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce \geq 7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do <7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizonu.

4. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
5. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;
6. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
7. wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

W związku z powyższym proponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego mieszczą się w ramach zarejestrowanego wskazania leku Nucala.

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu mepolizumabu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń do obrotu została wydana 12.11.2021 r.

Mepolizumab w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 12.12.2017 r.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące mepolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Nucala].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka; EAN 05909991407148 Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz; EAN 05909991407018
Kod ATC	R03DX09
Substancja czynna	Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 100 mg mepolizumabu Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mepolizumabu
Wnioskowane wskazanie	Leczenie uzupełniające u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).
Dawkowanie	<u>EGPA</u> <i>Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza</i> Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnym raz na 4 tygodnie. <i>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥ 40 kg</i> Zalecana dawka mepolizumabu to 200 mg podawane podskórnym raz na 4 tygodnie. <i>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała < 40 kg</i> Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnym raz na 4 tygodnie.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili.

	Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.
--	---

Źródło: ChPL Nucala

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 02 grudnia 2015 Przedłużenie pozwolenia: 10 sierpnia 2020 Organ wydający pozwolenie: Komisja Europejska
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Ciężka astma eozynofilowa; Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa; Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; Zespół hipereozynofilowy
Status leku sierocego	<u>EGPA</u> Tak. Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA) EU/3/13/1116 (EMA/COMP/95498/2013). <u>HES</u> Tak. Zespół hipereozynofilowy EU/3/04/213 (EMA/COMP/292/2004)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Nucala

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Ciężka astma eozynofilowa

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Produkt leczniczy Nucala, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA)

Leczenie uzupełniające u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

EGPA

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.

Dawkowanie mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z EGPA było poparte danymi pochodzącymi z modelowania i symulacji.

Farmakokinetyka mepolizumabu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z EGPA była prognozowana za pomocą modelowania farmakokinetycznego i symulacji oraz oparta na farmakokinetyce w innych chorobach eozynofilowych i oczekuje się, że jest zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u dzieci z ciężką astmą eozynofilową. Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat i masie ciała w szerokim zakresie 15-70 kg pozwala przypuszczać, że ekspozycja utrzyma się na średnim poziomie 26% ekspozycji obserwowanej u dorosłych po zastosowaniu dawki 300 mg.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała \geq 40 kg

Zalecana dawka mepolizumabu to 200 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała $<$ 40 kg

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poprawy kontroli objawów.

Pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy EGPA, powinni być także ocenieni pod kątem potrzeby kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Produkt leczniczy Nucala może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub podawany przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a pacjent lub opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.

Dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, produkt leczniczy musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przeszkolonego opiekuna.

Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala w górną część ramienia.

W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, **kod ATC:** R03DX09

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili.

Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą eozynofilową, po podawaniu dożylnym pojedynczych dawek do 1 500 mg, nie wykazano dowodów toksyczności zależnej od dawki.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania mepolizumabu. W razie przedawkowania, jeśli to konieczne, należy zastosować leczenie wspomagające z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

EGPA

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z EGPA najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (32%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (15%) i ból pleców (13%). Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów z EGPA.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań kontrolowanych placebo dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórnie (sc.) w dawce 100 mg (n=263), z trwającego 52 tygodnie, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z CRSwNP, otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg sc. (n=206), i pacjentów z EGPA, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=68), w trwającym 32 tygodnie kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z HES, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=54) oraz ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z niezaślepionych, przedłużonych badań klinicznych u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998), leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku). Profil bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z HES (n=102), włączonych do 20-tygodniowego otwartego rozszerzenia badania, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów w badaniu głównym kontrolowanym placebo.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych	Często
	Zakażenie dróg moczowych	
	Zapalenie gardła	
	Pólpasiec**	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)*	Często
	Anafilaksja**	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuchu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
	Ból pleców	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów**	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)***	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	
	Gorączka	

*W badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całkowitą częstością porównywalną do placebo.

**Pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

*** Najczęstszymi objawami (związanymi z wystąpieniem) niealergicznych układowych reakcji związanych z podawaniem leków, zgłaszanymi u pacjentów, biorących udział w badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej, były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni. Objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnym mepolizumab w dawce 100 mg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w EGPA

W 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe (alergiczne i niealergiczne), wynosił 6% w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Ogólnoustrojowe reakcje niealergiczne (obrzęk naczynioruchowy) zgłosił 1 pacjent (1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg, nie było zgłoszeń w grupie placebo.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia w EGPA

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, obrzęk) występowały z częstością 15% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 13% u pacjentów otrzymujących placebo.

3.1.8 Kompetencje personelu

Nucala należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Produkt leczniczy we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Produkt leczniczy Nucala może być podawany przez fachowy personel medyczny, samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a pacjent lub opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.

Dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, produkt leczniczy musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przeszkolonego opiekuna.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 roku, mepolizumab

(Nucala®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej wymieniono wskazanie, w ramach którego mepolizumab (Nucala®) jest refundowany w Polsce [Obwieszczenie MZ], oraz przedstawiono poziom finansowania w tabeli:

- ciężka astma eozynofilowa (ICD-10: J45, J82) - refundacja w ramach programu lekowego B.44 [Program lekowy B.44],
- zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33) - refundacja w ramach programu lekowego B.156 [Program lekowy B.156].

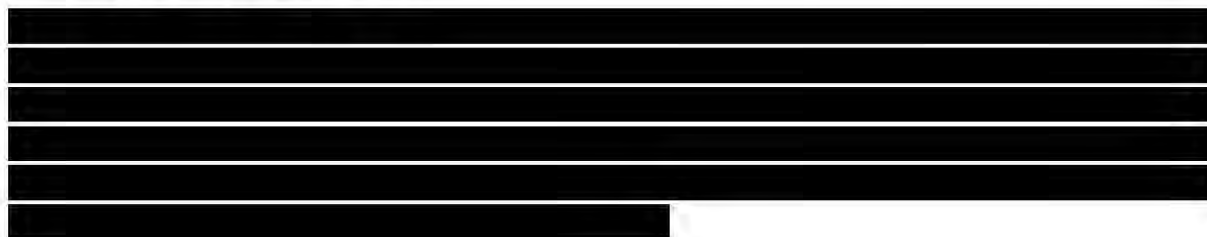
Tab. 11. Sposób i poziom finansowania mepolizumabu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN].	Cena hurtowa brutto [PLN].	Wysokość limitu finansowania [PLN].	Poziom odpłatności
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka	05909991407148	4 212,00	4464,72	4464,72	bezpłatny
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991246617	4 212,00	4464,72	4464,72	bezpłatny
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	4 212,00	4464,72	4464,72	bezpłatny

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla mepolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania mepolizumabu ze środków publicznych w leczeniu nawracająco-ustępującej lub opornej na leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku, produkt leczniczy Nucala® jest refundowany w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej oraz zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa [Programy lekowe B.44 i B.156]. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, mepolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) oraz do grupy limitowej 1167.0, Mepolizumab.



Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w tabeli poniżej. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1167.0, Mepolizumab

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla mepolizumabu

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [*Ustawa refundacyjna*].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko mepolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy., a mepolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych mepolizumabu o leczenie nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA).

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące

terapii uzupełniającej pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii Nucala.

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2024 z dnia 10 czerwca 2024 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 57/2024 z dnia 5 lipca 2024 r.</p>	<p>Nucala (mepolizumab)</p>	<p>Program lekowy „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”</p>	<p><u>SRP 554/2024</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148; Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowania RSS zapewniającego efektywność kosztową terapii względem leczenia standardowego. <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> wymagane jest ujednoczenie wskazań do terapii dupilumabem i mepolizumabem w odniesieniu do liczby wymaganych zabiegów, w zakresie badań kwalifikujących do leczenia należy uwzględnić konsultację alergologiczną lub laryngologiczną w zależności od tego, przez którego specjalistę będzie realizowany program oraz uściślić kwestię zastosowania badania TC zatok (co najmniej 6 mies. przed włączeniem do PL), czy wykonywane jest celem identyfikacji polipów czy też nieskuteczności zabiegu operacyjnego. <p><u>Uzasadnienie:</u> Problem decyzyjny</p>	<p><u>REK 57/2024</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w programie lekowym B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia w programie B.156 drugiej opcji terapeutycznej - mepolizumabu - na innych warunkach niż refundowanego od kwietnia 2024 r. dupilumabu. Kluczowa różnica między kryteriami włączenia polega na wymaganej liczbie przeprowadzonych uprzednio zabiegów operacyjnych (stan zaawansowania choroby), tj. co najmniej 2 zabiegi dla dupilumabu i co najmniej 1 zabieg dla mepolizumabu. Jednocześnie nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla zastosowania takiego rozgraniczenia zarówno w dowodach naukowych, jak i wytycznych postępowania klinicznego. Uznaje się, że populacja docelowa aktualnie ma zaspokojone potrzeby zdrowotne. Ponadto mepolizumab jest finansowany w programie B.44 związanym z leczeniem ciężkiej astmy (niejednokrotnie współistniejącej z zapaleniem zatok przynosowych) od 2017 roku, z terapii skorzystało łącznie 1 206 pacjentów za łączną kwotę ok. 90 mln zł.</p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (MEPO) opiera się na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo w randomizowanym badaniu SYNAPSE oraz porównaniu pośrednim względem technologii opcjonalnej - dupilumab. Ze względu na czas wydawania niniejszej rekomendacji aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych uznaje się za podstawowy, w związku z czym pod uwagę wzięto wnioski z porównań pośrednich. Wykazano, że mepolizumab nie stanowi wyróżniającej opcji terapeutycznej, porównania wskazują na większy efekt terapeutyczny z zastosowania dupilumabu. Autorzy analiz sugerowali, że mepolizumab może być opcją terapeutyczną dla pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiadają na leczenie dupilumabem.</p>

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>Dotyczy oceny leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”. Pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok jest codzienne stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz płukanie jam nosa roztworem soli. Jeżeli ww. leczenie jest niewystarczające do uzyskania kontroli choroby, zaleca się krótkoterminowy cykl doustnych GKS, które mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami. Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego [pogorszenie wyników w zakresie skali VAS (≥ 5) czy SNOT-22 (≥ 40)]. Zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u chorych z PZZP z obustronnymi polipami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Wyniki badania SYNAPSE potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu u chorych z PZZPzPN w stosunku do placebo. Wyniki przeglądu systematycznego (Cai 2022) oraz przeglądu z metaanalizą sieciową (Oykhman 2022) wskazują na przewagę stosowania dupilumabu w omawianej grupie chorych, jednak autorzy podkreślają, że mepolizumab jest opcją terapeutyczną w szczególności dla pacjentów, którzy mogą nie reagować na dupilumab lub u których występują specyficzne przeciwwskazania. Wyniki RWE (Domínguez-Sosa 2023, Dorling 2024) dot. bezpieczeństwa terapii mepolizumabem i dupilumabem w populacji dorosłych z PZZPzPN wskazują na korzystne parametry zarówno w kontekście skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem.</p>	<p>Analiza minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym wykazała, że mepolizumab z uwzględnieniem propozycji RSS, ceny efektywnej dupilumabu oraz przyjęcia założenia o tożsamym efekcie terapeutycznym (pomimo faktu, że porównanie pośrednie sugeruje pewne różnice efektu) jest tańszą opcją terapeutyczną.</p> <p>W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych wskazywano m.in. na warunek obniżenia kosztu leku oraz na brak danych umożliwiających porównanie mepolizumabu względem dupilumabu.</p> <p>Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny wskazuje na możliwość finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ujednoczenia wskazań, rozumianych jako dostępność do terapii dupilumabem i mepolizumabem z jednoczesnym zwróceniem szczególnej uwagi na znaczący wpływ funkcjonującego zawężenia do 2 zabiegów (ograniczenie do 1/3 populacji); 2. mając na względzie rozszerzenie katalogu finansowanych wskazań dla mepolizumabu oraz znacząco wzrastające koszty ponoszone w programie B.44 uznaje się za zasadne wprowadzenie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika. <p>Ponadto Prezes Agencji ze względu na brak możliwości porównania mepolizumabu z dupilumabem na podstawie dostępnych danych sugeruje wprowadzenie monitorowania skuteczności leczenia, a przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej – przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich dla obu finansowanych technologii. Powyższe powinno jednoznacznie rozstrzygnąć o kosztach uzyskiwanych efektów zdrowotnych i ich ewentualnej porównywalności. Należy również zwrócić uwagę na charakterystykę populacji docelowych dla tych terapii, pozycjonowanie w schemacie leczenia i możliwość zróżnicowania.</p>

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>Towarzystwa naukowe w zakresie opcji terapeutycznych PZZPzPN wskazują m.in. dupilumab oraz mepolizumab (PTOChGSz/PTA 2023; EUFOREA 2019/2021; ICARRS 2021; EPOS 2020). Jednak to dupilumab jest najczęściej wskazywaną, skuteczną terapią biologiczną u pacjentów z PZZPzPN po nieskutecznej farmakoterapii lub zabiegu operacyjnym, w szczególności z ciężką postacią PZZPzPN (ICAR-RS 2021, EPOS 2020). Polskie wytyczne przedstawiają, że mepolizumab w stosunku do dupilumabu charakteryzuje się słabszą skutecznością w PZZPzPN pomimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2 (PTOChGSz/PTA 2023). Jednak należy mieć na uwadze, że ww. dokument zaleceń nie zawiera najnowszych doniesień pochodzących z badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Wytyczne nie wskazują jednoznacznie, która z aktualnie dostępnych i skutecznych terapii biologicznych powinna być terapią zalecaną.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Zgodnie z analizą wnioskodawcy lek jest nieefektywny kosztowo w stosunku do terapii standardowej. Biorąc pod uwagę stosowanie innych metod leczenia, w tym również leku biologicznego dupilumab w populacji chorych z PZZPzPN, przewiduje się, że refundacja leku mepolizumab wpłynie na wzrost wydatków NFZ.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność w badaniu klinicznym. • Pozytywna opinia ekspertów klinicznych pod warunkiem prawidłowego ustalenia kryteriów włączenia. 	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2019 z dnia 9 września 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 11 września 2019 r.</p>	<p>Nucala (mepolizumab)</p>	<p>Pacjenci z eozynofilowym zapaleniem tkanki podskórnej (choroba Wellsa)</p>	<p><u>SRP 284/2019</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nucala (mepolizumab), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka à 100 mg, we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada rekomenduje pozytywną opinię o podjęciu próby leczenia eksperymentalnego w trybie procedury RDTL oraz pozytywną opinię co do zastosowania procedury poza zarejestrowanymi wskazaniami, ze względu na:</p>	<p><u>REK 73/2019</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Nucala (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).</p>

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<ul style="list-style-type: none"> • brak efektów prowadzonego wg wskazań i zaleceń dotychczasowego leczenia, • korzystne i obiecujące, choć nieliczne, obserwacje kliniczne dotyczące efektu stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu, • względnie niskie koszty jednostkowe procedury, • względnie dobrą tolerancję leku - brak poważnych czy nieodwracalnych efektów ubocznych, • oczekiwanie pojawienia się korzystnych efektów leczenia już po pierwszej dawce, • możliwości wycofania się z nieskutecznej terapii bez szkody dla pacjenta w trakcie jej trwania. 	<p>Długotrwałe leczenie systemowe w chorobie Wellsa może być konieczne w przypadku wystąpienia rozległych, nawracających i opornych na leczenie zmian. Odnalezione doniesienia literaturowe wskazują, iż terapia immunosupresyjna stanowi podstawę leczenia choroby Wellsa.</p> <p>Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o dowody niższej wiarygodności, tj. dwa opisy przypadków. Jednocześnie jeden z nich dostępny jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, co może być związane z rzadkim charakterem choroby.</p> <p>Powyższe badania dotyczą łącznie dwóch osób dorosłych z zespołem Wellsa, u których rozpoczęto leczenie mepolizumabem ze względu na wystąpienie współistniejącej astmy eozynofilowej. Po podaniu mepolizumabu obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych oraz normalizację eozynofilii.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 74/2016 z dnia 2 grudnia 2016 r.</p>	<p>Nucala (mepolizumab)</p>	<p>Program lekowy "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)"</p>	<p><u>SRP 124/2016:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)”, gdyż brak jest przekonujących danych klinicznych o długoterminowej efektywności i nie jest efektywna kosztowo.</p> <p>W opinii Rady Przejrzystości modyfikacji wymaga również część zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i/lub wyłączenia chorych w oparciu o nie w pełni czuły i swoisty we wnioskowanym wskazaniu parametr, jakim jest liczba eozynofili we krwi, a także o wyniki badań spirometrycznych. Mało precyzyjne są również zapisy odnoszące się do wykluczenia zakażeń pasożytniczych u pacjentów kwalifikowanych do programu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>REK 74/2016:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne. Dostępne dowody naukowe zebrane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEPO) w leczeniu astmy eozynofilowej są dobrej jakości, jednak badania przeprowadzono maksymalnie z półrocznym okresem obserwacji. Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite. Wyniki badań opublikowanych wskazują na istotną statystycznie przewagę skuteczności terapii mepolizumabem nad standardową terapią przeciwastmatyczną w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak: ocena jakości życia, liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, kontrola objawów astmy oraz zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów.</p>

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>Astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w materiale uzyskanym na drodze w biopsji oskrzelowej lub w płwocinie, pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów. Liczba eozynofili w morfologii krwi nie jest wskaźnikiem wystarczająco czułym i swoistym w diagnostyce tego typu astmy. Znane są przypadki chorych z naciekami eozynofilowymi w oskrzelach przy prawidłowej liczbie krwinek kwasochłonnych we krwi obwodowej. Chorzy na astmę eozynofilową o wiele rzadziej są uczuleni na wziewne alergeny w porównaniu do innych fenotypów astmy. Mimo to u wielu pacjentów stwierdza się podwyższony poziom IgE. Może to być związane z nadwrażliwością na tzw. „ukryte alergeny” takie jak superantygeny wytwarzane przez bakterie <i>Staphylococcus aureus</i>. Inną charakterystyczną cechą fenotypu astmy eozynofilowej jest występowanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, które jest silnie skorelowane z podwyższonym poziomem eozynofili we krwi. Pacjentów z fenotypem astmy eozynofilowej cechuje niska jakość życia, zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń lub konieczność przewlekłego doustnego stosowania kortykosteroidów.</p> <p>Technologia będąca przedmiotem wniosku o refundację i ustalenie urzędowej ceny jej zbytu jest nieefektywna kosztowo, czego nie rekompensuje proponowany instrument dzielenia ryzyka przy proponowanej cenie zbytu. Rzutować to może również na nieuzasadniony z punktu widzenia korzyści zdrowotnych wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ze względu na nowatorski charakter wnioskowanej technologii nie jest ona dotychczas objęta refundacją w żadnym z państw UE, wymaga dalszych analiz profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem skutków klinicznych po przerwaniu stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, a także analiz efektywności kosztowej w dłuższej perspektywie czasowej leczenia.</p>	<p>Głównym zdarzeniem niepożądanym (choć bez istotności statystycznej różnic) były zaostrzenia nieastmatyczne i reakcje w miejscu podania (występowały blisko trzykrotnie częściej).</p> <p>Obserwacje długookresowe (faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS z okresem obserwacji: 52 tyg.) wskazały, że zaostrzenia astmy obserwowano jednak u blisko połowy pacjentów, co sugeruje niewystarczającą kontrolę choroby. Porównanie pośrednie z omalizumabem wykazało o ponad połowę gorszą kontrolę astmy (różnice istotne statystycznie) oraz zbliżoną skuteczność w zakresie klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz zaostrzeń astmy prowadzącej do hospitalizacji (brak różnic istotnych statystycznie).</p>

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>Obecnie poza leczeniem standardowym przewidzianym w rekomendacjach i wytycznych we wnioskowanym wskazaniu możliwe jest włączenie chorych do programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J 45.0) omalizumabem (program lekowy B.44). W praktyce klinicznej zwraca się uwagę na możliwość kwalifikowania poszczególnych pacjentów zarówno do grupy oznaczonej kodem ICD-10 J45, jak i ICD-10 J82. Wskaźniki częstości występowania astmy eozynoflowej w grupie chorych z ciężkimi objawami astmy odpornej na leczenie kortykosteroidami nie są dokładnie określone, ale na podstawie obserwacji klinicznych można ocenić, że jest to w tej grupie około 30% przypadków. Powoduje to trudności w precyzyjnym przewidywaniu populacji docelowej objętej leczeniem w ramach wnioskowanego programu lekowego, czego dodatkowym dowodem są różnice w oszacowaniu tej populacji w opiniach ekspertów, zwracających jednocześnie uwagę, że w Polsce nie ma zarejestrowanych badań dotyczących występowania eozynofilii u chorych na astmę.</p>	

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>Korzyścią wynikającą ze stosowania mepolizumabu (MEPO) może być u części chorych zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów bądź innych leków stosowanych w leczeniu astmy. Obecnie chorzy są leczeni we wnioskowanym wskazaniu w oparciu przede wszystkim o wytyczne GINA 2016. Wskazuje się w nich na możliwość stosowania mepolizumabu w ramach 5 stopnia intensywności terapii u pacjentów w wieku powyżej 12 r. ż. W wytycznych tych nie zawarto szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania wnioskowanej technologii. Z dostępnych źródeł wynika jednak, że stosowanie mepolizumabu powoduje znamienne statystycznie spadek częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w stosunku do grupy kontrolnej, lecz porównywalnie w stosunku do omalizumabu (OMA). MEPO statystycznie znamienne zmniejsza natomiast ryzyko klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu pośrednim z OMA. Kontrola objawów astmy na podstawie oceny zmian punktacji wg kwestionariusza ACQ jest z kolei lepsza podczas stosowania OMA. Podczas analizy doniesień naukowych dotyczących leczenia mepolizumabem zwraca uwagę ograniczona liczba danych długookresowych związanych z bezpieczeństwem dawki 100 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym, a także ograniczona liczba danych na temat bezpieczeństwa stosowania leku Nucala u osób starszych. W jednym z opublikowanych badań zaobserwowano, że zaprzestanie stosowania MEPO wiązało się ze wzrostem liczby eozynofili we krwi wkrótce po zakończeniu leczenia; w ciągu 6 miesięcy liczba eozynofili osiągała wartości sprzed badania. Częstość występowania ciężkich zaostrzeń również znacząco wzrosła w grupie uprzednio stosującej MEPO i po 12 miesiącach obserwacji była wyższa w grupie MEPO w porównaniu do placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Wzrost zaostrzeń w okresie od 3 do 6 miesiąca po zakończeniu badań z mepolizumabem zostało poprzedzone wzrostem eozynofili zarówno w płwocinie jak i we krwi, co może sugerować korelację pomiędzy zaostrzeniami a stężeniem eozynofili. Stwierdzono także zwiększenie nasilenia objawów astmy w grupie pacjentów wcześniej leczonych MEPO. Autorzy badania podkreślają wprawdzie, że jest mało prawdopodobne występowanie zjawiska „rebound” po stosowaniu mepolizumabu z powodu braku korelacji pomiędzy nasileniem objawów astmy, a innymi parametrami klinicznymi lub biologicznymi (liczba eozynofili), lecz wymaga to dalszych obserwacji.</p>	

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>Niezależnie od oceny możliwości wystąpienia działań niepożądanych mała liczba obserwacji długookresowych rzutuje również na możliwość miarodajnej kalkulacji kosztów leczenia z zastosowaniem MEPO w dłuższej perspektywie czasowej. Choć znaleziono w jednej rekomendacji refundacyjnej (CADTH 2016) zalecenie stosowania MEPO jako terapii dodanej do terapii standardowej, to nawet w tej rekomendacji wykazano, że nie jest to postępowanie efektywne kosztowo. Podobna konstatacja znajduje się w negatywnej rekomendacji NICE 2016, choć rekomendację tę należy traktować jako tymczasową wobec nie zakończonego jeszcze w jej ramach procesu konsultacji. Nucała nie jest refundowana z żadnym kraju UE i EFTA uwzględnionym we wniosku refundacyjnym.</p>	

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla mepolizumabu stosowanego w leczeniu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 24.09.2024 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących stosowania mepolizumabu w leczeniu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń. Francuska agencja HAS, niemieckie agencje G-BA i IQWIG oraz nowozelandzka Pharma wydały pozytywne opinie na temat mepolizumabu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu. Oceny brytyjskiej organizacji NICE oraz szkockiej agencji NHS Scotland są zwieszane ze względu na brak dostarczenia przez producenta leku wymaganych dokumentów. Kanadyjska organizacja CADTH jest w trakcie oceny mepolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla mepolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Pharmac 2024	Pozytywna	Pharmac rozszerza dostęp do mepolizumabu w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EPGA) poprzez umowę wieloproduktową z GlaxoSmithKline New Zealand (GSK).
HAS 2022	Pozytywna	Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia zarówno do wykazu receptariuszy szpitalnych, jak i wykazu receptariuszy detalicznych refundowanych produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania "jako leczenie uzupełniające u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracającą lub oporną na leczenie ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń (EGPA)".

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
		Komisja Przejrzystości uważa, że NUCALA (mepolizumab) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ścieżce opieki nad nawracającą lub oporną na leczenie ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń (EGPA) (wydano: 20 kwietnia 2022 r.).
G-BA 2022	Pozytywna	Rozszerzenie wskazania (wydano: 19 maja 2022 r.)
IQWiG 2022	Pozytywna	Na podstawie pozytywnej opinii G-BA (wydano: 20 maja 2022 r.).
NICE 2022	-	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego mepolizumabu (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń u osób w wieku 6 lat i starszych, ponieważ firma GSK nie przedstawiła dowodów. NICE dokona przeglądu tej decyzji, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek (wydano: 29 listopada 2022 r.).
CADTH 2021	-	CADTH jest w trakcie oceny mepolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (wydano: 19 wrzesień 2024 r.).
NHS Scotland	-	Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie można zalecić jego stosowania w NHS Scotland (wydano: 09 maja 2022 r.).

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię* [AOTMiT 2016].

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi EULAR, zaleca się stosowanie mepolizumabu u pacjentów bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu (FFS=0). W populacji tej, poza mepolizumabem, zgodnie z wytycznymi EULAR w celu indukcji lub utrzymania remisji możliwe jest zastosowanie prednizolonu w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną lub metotreksatem, lub mykofenolanem mofetylu. [EULAR 2022]

Obecnie w Polsce pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina). Glikokortykosteroidem wykorzystywanym w tym celu jest prednizon.

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku Nucala stosuje się go jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA). W obliczu braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) technologią opcjonalną dla leku Nucala w skojarzeniu z SoC, stanowi standardowe postępowanie obejmujące wykorzystanie stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina).

Fakt braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu EGPA dodatkowo podkreśla potrzebę objęcia refundacją terapii przeznaczonych dla pacjentów chorujących na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów - EGPA.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Prednizon	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Wymieniony glikokortykosteroid jest zalecany w wytycznych klinicznych we wnioskowanym wskazaniu.
Metotreksat	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Wymienione leki immunosupresyjne są zalecane w wytycznych klinicznych we wnioskowanym wskazaniu.
Azatiopryna	
Mykofenolan mofetylu	
Cyklosporyna	
Chlorochina	

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną [Rozporządzenie MZ 2021].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ]., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison (poziom odpłatności - ryczałt):

- Prednisonum.

140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna (poziom odpłatności - ryczałt):

- Azathioprinum.

134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne (poziom odpłatności - ryczałt):

- Mycophenolas mofetil.

120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego (poziom odpłatności - ryczałt):

- Methotrexatum.

137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne (poziom odpłatności - ryczałt).

- Ciclosporinum.

138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne (poziom odpłatności - ryczałt):

- Ciclosporinum.

192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina (poziom odpłatności - 30%):

- Chloroquinum.

Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż wnioskowane wskazanie znajduje się w zakresie wskazań pozarejestacyjnych wymienionych leków (przyjmując, że EGPA kwalifikuje się do chorób autoimmunizacyjnych). Potwierdza to fakt potrzeby refundacji dedykowanej terapii dla pacjentów chorujących na EGPA w Polsce.

Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce przedstawiono w Tab. 25 (Aneks 3.).

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Prednizon

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące prednizonu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 16 podsumowano charakterystykę prednizonu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Encorton]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 4.

Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – prednizon.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt, kod EAN: 05909991289416; Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt, kod EAN: 05909990405312; Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt, kod EAN: 05909990405411; Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt, kod EAN: 05909990641192; Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt, kod EAN: 05909990641185
Kod ATC	H02 AB 07
Substancja czynna	prednizon
Dawkowanie	Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyprednizolonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.

Źródło: ChPL Encorton

4.3.2 Metotreksat

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metotreksatu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 17 podsumowano charakterystykę metotreksatu, będącego jednym z komparatorów

w analizie [ChPL Ebetrexat]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 4.

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – metotreksat.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,375 ml, kod EAN: 05907626701852; Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,375 ml, kod EAN: 05907626701869; Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,5 ml, kod EAN: 05907626701920; Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,75 ml, kod EAN: 05907626702040; Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1 ml, kod EAN: 05909990735242; Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,25 ml, kod EAN: 05909990735273; Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,5 ml, kod EAN: 05909990735303;
Kod ATC	L04AX03
Substancja czynna	metotreksat
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podawanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Zależnie od nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji produktu leczniczego, dawkę początkową można zwiększać. Zasadniczo nie należy stosować tygodniowej dawki większej niż 25 mg. Podawanie dawek większych niż 20 mg na tydzień może wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, szczególnie hamowaniem czynności szpiku kostnego. Reakcji na leczenie można spodziewać się po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.</p> <p><u>Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów</u></p> <p>Zaleca się, by na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo próbną dawkę metotreksatu, wynoszącą 5 do 10 mg, w celu oceny idiosynkratycznych działań niepożądanych. Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.</p> <p>W razie konieczności dawkę należy zwiększać, nie przekraczając maksymalnej zalecanej tygodniowej dawki 25 mg. W wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie, ale nie należy wtedy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 30 mg ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia toksyczności metotreksatu.</p>
Droga podania	Podanie domięśniowe, dożylnie lub podskórne.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyiny.
--	---

Źródło: ChPL Ebetrexat

4.3.3 Mykofenolan mofetylu

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące mykofenolanu mofetylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18 podsumowano charakterystykę mykofenolanu mofetylu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Mycofit]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 4.

Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – mykofenolan mofetylu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt., kod EAN: 05909990754472; Mycofit, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., kod EAN: 05909990750993
Kod ATC	LO4AA06
Substancja czynna	mykofenolan mofetylu
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby jest również odpowiednia dla pacjentów w wieku podeszłym.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę <i>de novo</i> nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy <i>de novo</i> puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki.

Źródło: ChPL Mycofit

4.3.4 Azatiopryna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące azatiopryny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę azatiopryny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Imuran]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 4.

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – azatiopryna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 szt., kod EAN: 05909990277810
Kod ATC	L04AX01
Substancja czynna	azatiopryna
Dawkowanie	<p><u>Inne wskazania</u></p> <p>Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę. Dawkę należy dostosować w ramach tego zakresu, w zależności od odpowiedzi klinicznej (która może nie być widoczna w ciągu tygodni lub miesięcy) oraz tolerancji hematologicznej.</p> <p>Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze. Jeśli w ciągu 3 miesięcy stan pacjenta nie poprawi się, należy rozważyć przerwanie stosowania azatiopryny. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia.</p> <p>Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc. na dobę do 3 mg/kg mc. na dobę w zależności od wskazania klinicznego oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie u danego pacjenta, w tym tolerancji hematologicznej.</p>
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny (6-MP). 6-MP jest nieaktywna, ale działa jako antagonistą puryn i wymaga wychwytu komórkowego i anabolizmu wewnątrzkomórkowego do nukleotydów tioguaniny w celu immunosupresji. Nukleotydy tioguaniny i ich metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylo-mekaptopuryny) hamują de novo syntezę puryn i przemiany wzajemne nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również włączane do kwasów nukleinowych i przyczynia się to do działania immunosupresyjnego leku. Inne potencjalne mechanizmy działania azatiopryny obejmują następujące mechanizmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej.

Źródło: ChPL Imuran

4.3.5 Cyklosporyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklosporyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę cyklosporyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Equoral]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 4.

Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – cyklosporyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Equoral, 25 mg, kapsułki elastyczne kod EAN: 05909990946426 Equoral, 50 mg, kapsułki elastyczne kod EAN: 05909990946525 Equoral, 100 mg, kapsułki elastyczne kod EAN: 05909990946624
Kod ATC	L04AD01
Substancja czynna	Cyklosporyna
Dawkowanie	<u>Dawkowanie</u> Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki. Dbowe dawki produktu leczniczego Equoral należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Equoral był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków. Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznym przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T. Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.

Źródło: ChPL Equoral

4.3.6 Chlorochina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące chlorochiny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę chlorochiny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Arechin]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 4.

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – chlorochina.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Arechin, 250 mg, tabletki kod EAN: 05909991139582
Kod ATC	P01BA01
Substancja czynna	Chlorochina
Dawkowanie	Brak określenia dla wskazań innych niż zarejestrowane.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Chlorochina należy do grupy 4-aminochinolonów. Jest stosowana w zimnicy wywołanej przez 4 gatunki Plasmodium: P. vivax, P. ovale, P. malariae oraz przez wrażliwe szczepy P. falciparum. Chlorochina jest słabą zasadą, działa poprzez podwyższanie pH w organizmach pierwotniaków wywołujących zimnicę. Chlorochina indukuje szybką aglutynację hemoglobiny (pochodzącej z zaatakowanych erytrocytów człowieka) w wodniczkach pokarmowych pierwotniaka. Strawienie hemoglobiny żywiciela (człowieka) wewnątrz wodniczek pokarmowych Plasmodium uwalnia hem (ferroprotoporfirynę IX), który ma właściwości lityczne w stosunku do błon komórkowych pierwotniaka. Hem może być inaktywowany przez enzym – polimerazę Plasmodium do nietoksycznego barwnika hemazoliny. Chlorochina hamuje aktywność tej polimerazy i w związku z tym w obecności chlorochiny zwiększa się stężenie hemu toksycznego dla Plasmodium.</p> <p>Wrażliwość Plasmodium na chlorochinę zależy od zdolności pierwotniaków do kumulowania leku w wodniczkach pokarmowych. Szczepy, które w dużym stopniu kumulują chlorochinę w wodniczkach są wrażliwe, natomiast pierwotniaki, u których stężenie leku w wodniczkach jest niewielkie, są odporne na działanie leku. Leki z grupy antagonistów wapnia, poprzez zmniejszenie wypływu chlorochiny z komórek pierwotniaka, mogą zwiększać skuteczność leku. Lek działa bezpośrednio toksycznie na pierwotniaki z rodzaju Entamoeba histolytica, wykorzystuje się również fakt, że chlorochina kumuluje się w wątrobie w dużych ilościach.</p> <p>Większość autorów obserwowała korzystne działanie lecznicze chlorochiny u 60-70% pacjentów leczonych z powodu gośca przewlekłego postępującego oraz u niektórych leczonych z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał. Chlorochina łączy się z porfirynami i ułatwia ich wydalanie z moczem. Chlorochina ma również powinowactwo do melaniny i innych barwników, co może być przyczyną retinopatii występującej podczas długotrwałego podawania leku. Chlorochina powoduje zmniejszenie filtracji i retencji Na⁺ i Cl⁻ oraz zwiększenie stężenia aldosteronu.</p>

Źródło: ChPL Arechin

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016]., zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z zapisami programu lekowego kluczowe dla HTA będą wyniki pozwalające na ocenę:

- uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3 - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;
- spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;
- utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).

Ponieważ zdefiniowane w programie lekowym kryteria odpowiedzi nie w pełni odzwierciedlają dostępne w badaniu klinicznym punkty końcowe, zdecydowano o przedstawieniu wszystkich możliwych do oceny parametrów klinicznych. W jednym zidentyfikowanym w przeglądzie systematycznym RCT (badanie MIRRA) oceniano następujące punkty końcowe:

Skuteczność

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- łączna liczba tygodni remisji (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 4,0$ mg),
- odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 4,0$ mg).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 4,0$ mg),

- odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg),
- czas do pierwszego nawrotu EGPA,
- łączna liczba tygodni remisji (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg),
- odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg),
- liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach od 48. do 52.,
- częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania,
- czas do pierwszego poważnego nawrotu,
- procentowe zmniejszenie średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu w ostatnich 4 tygodniach leczenia,
- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w BVAS,
- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej we wskaźniku uszkodzenia naczyń (VDI),
- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6),
- zmiana poziomu eozynofili od wartości wyjściowej.

Jakość życia:

- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22).

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jakości życia związanej ze zdrowiem, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Mimo że punkty te nie odpowiadają bezpośrednio definicji odpowiedzi na leczenie wg definicji przedstawionej w programie lekowym to pozwalają one w sposób pośredni na ocenę wpływu terapii mepolizumabem na pacjentów leczonych w programie lekowym. Przedstawione w RCT efekty kliniczne, zostaną uzupełnione przez wyniki oceny mepolizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. (patrz Tab. 22).

Tab. 22. Wagi punktów końcowych wg GRADE - EGPA.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Łączna liczba tygodni remisji (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 4,0$ mg)	Krytyczna	8
Łączna liczba tygodni remisji (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg)	Krytyczna	7
Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg)	Krytyczna	8
Czas do pierwszego nawrotu EGPA	Krytyczna	8
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Poważne zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia	Wysoka	6

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące Nucala + SoC i SoC. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie Nucala w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z SoC w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń w porównaniu do SoC zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń spełniający kryteria włączenia zgodne z zapisami programu lekowego;
Interwencja (I)	Mepolizumab (Nucala®) w skojarzeniu z SoC
Komparator (C)	SoC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <p>Punkty końcowe, które zgodnie z zapisami programu lekowego pozwalają oszacować efektywność technologii w kontekście :</p> <ul style="list-style-type: none"> uzyskania niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3 - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii). <p>Jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia w skalach generycznych lub specyficznych dla jednostki chorobowej; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne:

	<ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. <p>Badania skuteczności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek opracowania oceniające skuteczność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
--	--

Aneks 1. Program lekowy

Załącznik B.XXX.

LECZENIE CHORYCH Z AKTYWNĄ POSTACIĄ EOZYNOFILOWEJ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (EGPA) (ICD-10: M30.1)

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 Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie:</p> <p>mepolizumabem – pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA).</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) wiek 6 lat i powyżej;</p> <p>2) udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Czasowe wstrzymanie leczenia lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii oraz sposób podawania, w tym ewentualne zmniejszenie dawki, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną skuteczności leczenia) od początku</p>	<p>1. Badania przed kwalifikacją do programu</p> <p>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS wraz z określeniem aktualnie przyjmowanej dawki prednizonu lub jego ekwiwalentu oraz innych leków;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem z określeniem bezwzględnej liczby eozynofiliów;</p> <p>3) badanie ogólne moczu;</p> <p>4) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy)</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST);</p> <p>6) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>7) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy krwi;</p> <p>8) badanie kału na pasożyty;</p> <p>9) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA, IgE</p>

<p>aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR;</p> <p>3) aktywna postać EGPA (BVAS \geq 3) pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR:</p> <p>3.1) <i>postać nawracająco-ustępująca</i> definiowana jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce \geq7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetilu,</p> <p>lub</p> <p>3.2) <i>postać oporna na leczenie</i> w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako:</p> <p>3.2.1) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS $<$ 3) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu lub rytuksymab,</p> <p>lub</p> <p>3.2.2) nawrót aktywnej choroby (BVAS/WG \geq 3) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce \geq7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu, w przypadku zmniejszenia dawki</p>	<p>leczenia, zgodnie z punktami monitorowania. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.</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>10) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>11) ECHO serca (do decyzji lekarza);</p> <p>12) spirometria (do decyzji lekarza);</p> <p>13) RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesięcy przed kwalifikacją) (do decyzji lekarza);</p> <p>14) oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</p> <p>15) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>16) Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy (do decyzji lekarza).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia mepolizumabem</p> <p>Badania wykonywane co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc):</p> <p>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS wraz z określeniem aktualnie przyjmowanej dawki prednizonu lub jego ekwiwalentu;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem z określeniem bezwzględnej liczby eozynofiliów;</p> <p>3) oznaczenie aktywności ALT i AST;</p> <p>4) oznaczenie białka C-reaktywne (CRP);</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy krwi;</p> <p>6) badanie ogólne moczu;</p> <p>7) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy)</p> <p>8) oznaczenie c-ANCA i p-ANCA (jeśli dotyczy)</p> <p>9) ECHO serca (do decyzji lekarza)</p> <p>10) spirometria (do decyzji lekarza);</p>
--	--	---

<p>glikokortykosteroidów do <7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizonu.</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>U pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii.</p> <p>Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p>		<p>11) RTG lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).</p> <p>Ocenę skuteczności na podstawie skali BVAS wykonuje się co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźnika skuteczności leczenia zawartego w punkcie 3 <i>Kryteria wyłączenia</i> tj. wynik w skali BVAS oraz przyjmowana dawka prednizonu lub jego ekwiwalentu;</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>
---	--	---

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4.

3. Kryteria oceny skuteczności leczenia

W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:

1) uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3 – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;

lub

2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;

oraz

3) utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).

4. Kryteria wyłączenia

1) uzyskanie trwałej remisji choroby (BVAS = 0) lub trwałej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3), które w opinii lekarza prowadzącego umożliwiają wstrzymanie podawania leku w ramach programu;

2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 *Kryteria oceny skuteczności leczenia*;

3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;

<p>4) ciąża, z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</p> <p>6) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>7) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.</p> <p>4. Kryteria ponownego włączenia</p> <p>1) U pacjentów, u których leczenie wstrzymano z powodu uzyskania trwałej remisji choroby (BVAS 0), w przypadku wzrostu aktywności mierzonej wartością $BVAS \geq 1$, pacjent może ponownie rozpocząć leczenie bez wstępnej kwalifikacji;</p> <p>2) U pacjentów, u których leczenie wstrzymano z powodu uzyskania trwałej niskiej aktywności choroby ($BVAS < 3$), w przypadku wzrostu aktywności mierzonej wartością $BVAS \geq 3$, pacjent może ponownie rozpocząć leczenie bez wstępnej kwalifikacji.</p>		
---	--	--

Aneks 2. Ocena nasilenia choroby

Skala FFS

We Francji opracowano (*The French Vasculitis Study Group*) pięciostopniową skalę złej prognozy w zapaleniu naczyń, która ocenia ryzyko śmierci biorąc pod uwagę objawy kliniczne. W aktualizacji skali z 2011 roku (zmodyfikowana skala FFS [2009].), opracowanej na podstawie obserwacji 1108 chorych na guzkowe zapalenie tętnic, MPA, EGPA lub GPA, uwzględniono następujące objawy kliniczne:

- wiek >65 lat,
- objawy ze strony serca (kardiomiopatia),
- zajęcie przewodu pokarmowego,
- niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >150 $\mu\text{mol/l}$).

oraz u chorych na EGPA i GPA:

- niewystępowanie objawów ze strony ucha, nosa i gardła (ich występowanie wiąże się z lepszym rokowaniem).

U chorych, u których nie stwierdzono żadnego z tych czynników ryzyka, śmiertelność w okresie 5 lat wynosi około 9%. U chorych ze stwierdzonym jednym czynnikiem ryzyka śmiertelność w okresie 5 lat wynosi około 21%. Natomiast u chorych, u których występuje >2 czynników ryzyka, śmiertelność w okresie 5 lat dotyczy niemal połowy chorych (40%).

Skala BVAS

Skala BVAS (v.3) została opracowana w drodze konsensusu wielospecjalistycznej grupy ekspertów w dziedzinie zapalenia naczyń. Jest to lista 56 pozycji uważanych za objawy zapalenia naczyń z przypisaną do każdej pozycji wagą liczbową. Każdy układ narządów ma swój górny limit punktacji. Wyniki te odzwierciedlają proporcjonalne znaczenie każdego objawu i każdego układu narządów w przebiegu choroby. Taka konstrukcja kwestionariusza BVAS (v.3) spełnia warunki „wiarygodności bezpośredniej” [Mukhtyar 2008].

Tab. 24 Formularz BVAS v.3 [Unn].

Birmingham Vasculitis Activity Score (v 3) (weighting with major items are highlighted)

Patient ID: _____ Date of birth: _____ Total score: _____

Assessor: _____ Date of assessment: _____

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system. If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the **PERSISTENT** box at the bottom right corner

Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="radio"/>		No <input type="radio"/>	
	P	N/W		P	N/W
1. General Max	2	3	6. Cardiovascular Max	3	6
Myalgia	1	1	Loss of pulses	1	4
Arthralgia / arthritis	1	1	Valvular heart disease	2	4
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	2	2	Pericarditis	1	3
Weight loss ≥ 2 kg	2	2	♦Ischaemic cardiac pain	2	4
2. Cutaneous Max	3	6	♦Cardiomyopathy	3	6
Infarct	1	2	♦Congestive cardiac failure	3	6
Purpura	1	2	7. Abdominal Max	4	9
Ulcer	1	4	Peritonitis	3	9
♦Gangrene	2	6	Bloody diarrhoea	3	9
Other skin vasculitis	1	2	♦Ischaemic abdominal pain	2	6
3. Muc membranes/ eyes Max	3	6	8. Renal Max	6	12
Mouth ulcers	1	2	Hypertension	1	4
Genital ulcers	1	1	Proteinuria >1+	2	4
Adnexal inflammation	2	4	♦Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf	3	6
Significant proptosis	2	4	Creatinine 125-249 μ mol/L (1.41-2.82mg/dl)*	♦	4
Scleritis / Episcleritis	1	2	Creatinine 250-499 μ mol/L (2.83-5.64mg/dl)*	♦	6
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	1	1	♦Creatinine ≥ 500 μ mol/L (≥ 5.66 mg/dl)*	♦	8
Blurred vision	2	3	♦Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%	♦	6
Sudden visual loss	♦	6	*Can only be scored on the first assessment		
Uveitis	2	6	9. Nervous system Max	6	9
♦Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	2	6	Headache	1	1
4. ENT Max	3	6	Meningitis	1	3
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	2	4	Organic confusion	1	3
Paranasal sinus involvement	1	2	Seizures (not hypertensive)	3	9
Subglottic stenosis	3	6	♦Cerebrovascular accident	3	9
Conductive hearing loss	1	3	♦Spinal cord lesion	3	9
♦Sensorineural hearing loss	2	6	♦Cranial nerve palsy	3	6
5. Chest Max	3	6	Sensory peripheral neuropathy	3	6
Wheeze	1	2	♦Mononeuritis multiplex	3	9
Nodules or cavities	♦	3	10. Other Max	♦	♦
Pleural effusion / pleurisy	2	4	a.	♦	♦
Infiltrate	2	4	b.	♦	♦
Endobronchial involvement	2	4	c.	♦	♦
♦Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	4	6	d.	♦	♦
♦Respiratory failure	4	6	PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) <input type="checkbox"/>		

♦ Indicates major item ♦ These items are not scored P=Persistent N/W=New or Worse

Max indicates the maximum score for each section

Maximum persistent score = 33 Maximum new/worse score = 63

Please note, only score for persistent if all items are persistent; if any items are new/worse score all items as new/worse

References: Lucman, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.

Lucman, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46. Mukhtyar C.

et al (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) ARD 68:1827

Zasady punktacji BVAS:

1. Objawy choroby są punktowane tylko wtedy, gdy można je przypisać aktywnemu zapaleniu naczyń. Objawy nie powinny być punktowane, jeśli istnieją uzasadnione dowody na inną etiologię objawów, np. infekcja, reakcja na lek, inne choroby współistniejące.
2. Zaznaczyć pole "Trwała choroba", jeśli wszystkie nieprawidłowości wynikają z aktywnego (ale nie nowego lub nasilającego się) zapalenia naczyń.
3. W przypadku niektórych pozycji wymagana będzie opinia specjalisty lub wyniki badań laboratoryjnych lub obrazowych. Z wyjątkiem tych okoliczności, cały formularz należy wypełnić podczas konsultacji.
4. Stężenie kreatyniny w surowicy powinno być oceniane tylko podczas pierwszej wizyty.
5. Pozycje oznaczone gwiazdką (*) nie są zgodne z "przewlekłą" chorobą. Objawy te zawsze sugerują nową lub zaostrzoną chorobę spowodowaną aktywnym zapaleniem naczyń [Rheuma].

Wynik może przyjmować wartości od 0 do 63, przy czym wyższe wartości wskazują na większą aktywność choroby.

Aneks 3. Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce

Tab. 25 Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce - EGPA.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Prednisonum											
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	10,62	1,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,20	21,41	25,74	15,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,00	28,62	35,54	30,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	28,08	29,76	37,57	37,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek,	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
										komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,20	12,94	15,37	7,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Hydroxycarbamidum											
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.)	05909990836758	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymocznik	86,12	91,28	105,19	105,19	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymocznik	86,12	91,28	105,19	105,19	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu
Ciclosporinum											
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	237,60	251,86	271,44	271,44	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 czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	57,19	68,57	67,97	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 czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
										tkanek lub komórek	
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,72	120,55	135,93	135,93	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; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kościczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	237,60	251,86	271,44	271,44	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; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kościczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	57,19	68,57	67,97	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; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kościczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,72	120,55	135,93	135,93	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	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
										makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,53	57,22	32,62	Wé 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; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	245,01	259,71	279,29	271,86	Wé 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 hemo fagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,19	64,86	76,24	67,97	Wé 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 hemo fagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania	122,18	129,51	144,89	135,93	Wé 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	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatność
				doustnego - stałe postacie farmaceutyczne						kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemo-fagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	
Azathioprinum											
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,43	19,21	16,68	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 kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,35	30,13	27,80	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 kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - azatiopryna	43,09	45,67	55,59	55,59	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 kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Methotrexatum											
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	06432100058607	120.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	71,28	75,56	88,47	88,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 2,5 mg	100 szt.	05909991303570	120.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	18,47	19,58	25,65	22,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatność
Mycophenolas mofetil											
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	209,24	221,79	235,83	110,63	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1> steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2> steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3> choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614		107,68	114,13	126,18	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1> steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2> steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3> choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	107,68	114,13	126,18	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1> steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2> steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3> choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt
Mycophenolas mofetil	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	63,18	66,97	79,02	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1> steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2> steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3> choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt
Mycophenolas mofetil	Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki	63,18	66,97	79,02	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź	<1> steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń;	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatność
				immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne					szpiku	toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	62,64	66,40	78,45	78,45	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	70,20	74,41	86,46	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	66,80	70,80	82,85	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990638208	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	66,80	70,80	82,85	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
										<3> choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	
Chloroquinum											
Chloroquinum	Arechin, tabl., 250 mg	30 szt.	05909991139582	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	14,20	15,06	20,18	20,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <2> porfirią skórą późną	30%

Aneks 4. Szczegółowa charakterystyka wybranych komparatorów

Prednizon

Zarejestrowane wskazania

Choroby układu endokrynnego:

- niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami),
- wrodzona hiperplazja nadnerczy,
- hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową,
- zapalenie tarczycy (nieropne),

Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia,

- kontaktowe zapalenie skóry,
- atopowe zapalenie skóry,
- choroba posurowicza,
- reakcje nadwrażliwości na leki,
- całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.

Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące):

- ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego,
- zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru),
- toczeń rumieniowaty układowy.

Choroby skóry i błon śluzowych:

- złuszczone zapalenie skóry,
- opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry,
- ciężkie tojetokowe zapalenie skóry,
- ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona),
- ziarniniak grzybiasty,
- pęcherzyca,
- ciężka łuszczyca.

Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane):

- wrzodziejące zapalenie okrężnicy,
- choroba Leśniowskiego-Crohna.

Choroby układu krwiotwórczego:

- niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna),
- niedokrwistość aplastyczna wrodzona,
- niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek,
- małopłytkowość wtórna u dorosłych,
- idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.

Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):

- białaczka i chłoniaki u dorosłych,
- ostra białaczka u dzieci,
- zespół nerczycowy,
- glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.

Choroby neurologiczne:

- stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.

Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):

- zapalenie tęczówki,
- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego,
- zapalenie naczyniówki i siatkówki,
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka,
- zapalenie nerwu wzrokowego,
- współczulne zapalenie naczyniówki,
- zapalenie przedniego odcinka oka,
- alergiczne zapalenie spojówek,
- zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym),
- alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.

Choroby układu oddechowego:

- beryloza,
- zespół Löfflera,
- zachtystowe zapalenie płuc,
- objawowa sarkoidoza,
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym),
- astma oskrzelowa.

Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- łuszczycowe zapalenie stawów,
- reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).

Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:

- ostre i podostre zapalenie kaletki,
- ostre dnawe zapalenie stawów,
- ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna,
- pourazowe zapalenie kości i stawów,
- zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów,
- zapalenie nadkłykcia.

Inne:

- gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym),
- włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia - o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest

największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.

Zazwyczaj stosowane dawki:

Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.

Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.

Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia

Dorośli: 200 mg na dobę przez 7 dni, następnie 80 mg co drugi dzień przez 1 miesiąc.

Zespół nerczycowy

Dzieci i młodzież

Dzieci do 18 miesiąca: dawka nie została ustalona.

Dzieci w wieku od 18 miesięcy do 4 lat: początkowo 7 mg do 10 mg cztery razy na dobę.

Dzieci w wieku od 4 do 10 lat: początkowo 15 mg cztery razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 10 lat: początkowo 20 mg cztery razy na dobę.

Reumatyczne zapalenie serca, białaczka, nowotwory

Dzieci: przez pierwsze 2 lub 3 tygodnie: 0,5 mg na kg mc. lub 15 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę; następnie 0,375 mg na kg mc. lub 11,25 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę przez 4 do 6 tygodni.

Gruźlica (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym)

Dzieci: 0,5 mg/ kg mc. lub 15 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę przez dwa miesiące.

Sposób podawania

Lek należy przyjmować w trakcie posiłku.

Tabletki nie należy dzielić.

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, kod ATC: H02 AB 07.

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności

i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.

Działanie immunosupresyjne

Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.

Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową

Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.

Inne działania

Prednizolon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy.

Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek.

Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę.

Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku.

Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Układowe zakażenia grzybicze.

Przedawkowanie

Nawet bardzo duże dawki kortykosteroidów nie powodują zwykle objawów ostrego przedawkowania. Doniesień na temat ostrego zatrucia tymi związkami brak. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować bardzo liczne zaburzenia, charakterystyczne dla nadmiernej aktywności hormonów kory nadnerczy, w tym zaburzenia psychiczne, nieprawidłowe odkładanie się tkanki tłuszczowej, retencję płynów, zwiększenie masy ciała, nadmierne owłosienie, trądzik, rozstępy skórne, wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia odporności, osteoporozę, wrzód trawienny. W ostrym przedawkowaniu zaleca się opróżnienie żołądka poprzez wymioty lub płukanie. Nie ma swoistego antidotum. Leczenie ostrego przedawkowania polega na podtrzymaniu czynności życiowych.

Działania niepożądane

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwałe.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:

Bardzo często: (>1/10)

Często: (>1/100, <1/10)

Niezbyt często: (>1/1 000, <1/100)

Rzadko: (>1/10 000, <1/1 000)

Bardzo rzadko: (<1/10 000) w tym pojedyncze przypadki

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 26 Działania niepożądane - prednizon.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny; zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesięczkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów; ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą; hirsutyzm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie. Zaburzenia naczyń Zespoły zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% pacjentów; są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami 40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym.
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy.
Zaburzenia oka	Nieznana	Nieostre widzenie Zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przetyku, zaburzenia trawienia.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Rozstępny skórny, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Twardzinowy przelom nerkowy*, osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich
Zaburzenia serca	Nieznana	Bradykardia**

*Występowanie twardzinowego przelomu nerkowego różni się w poszczególnych podgrupach pacjentów. Największe ryzyko występuje u pacjentów z uogólnioną postacią twardziny układowej. Ryzyko jest najmniejsze u pacjentów z ograniczoną postacią twardziny układowej (2%) i z młodzieńczą postacią twardziny układowej (1%).

**po dużych dawkach

Inne działania niepożądane

Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności, złe samopoczucie, zaburzenia snu, retencja sodu, retencja płynów, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, nadciśnienie, zasadowica hipokaliemiczna.

Kompetencje personelu

Nagle zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Metotreksat

Zarejestrowane wskazania

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych.
- Wielostawowe postaci ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne.
- Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).

Dawkowanie i sposób podania

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Ebetrexat (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i łuszczyca produkt Ebetrexat (metotreksat) należy stosować wyłącznie raz na tydzień. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu Ebetrexat (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Ebetrexat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.

Ebetrexat wstrzykuje się raz w tygodniu. Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że Ebetrexat podawany jest tylko raz w tygodniu. Zaleca się wybór jednego dnia w tygodniu, jako „dnia podawania leku”.

Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Ebetrexat należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podawanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Zależnie od nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji produktu leczniczego, dawkę początkową można zwiększać. Zasadniczo nie należy stosować tygodniowej dawki większej niż 25 mg. Podawanie dawek większych niż 20 mg na tydzień może wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, szczególnie hamowaniem czynności szpiku kostnego. Reakcji na leczenie można spodziewać się po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat z wielostawowymi postaciami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg/m² powierzchni ciała (pc.) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m² pc. na tydzień. Jednak po zwiększeniu dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta.

Z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych dotyczących dożylnego podawania produktu leczniczego dzieciom i młodzieży, podawanie pozajelitowe należy ograniczyć do wstrzyknięć podskórnych i domięśniowych.

Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do poradni reumatologicznych specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji.

Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami tuszczycy i tłuszczowego zapalenia stawów

Zaleca się, by na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo próbną dawkę metotreksatu, wynoszącą 5 do 10 mg, w celu oceny idiosynkratycznych działań niepożądanych. Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

W razie konieczności dawkę należy zwiększać, nie przekraczając maksymalnej zalecanej tygodniowej dawki 25 mg. W wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie, ale nie należy wtedy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 30 mg ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia toksyczności metotreksatu.

Zaburzenia czynności nerek i zaburzenia czynności wątroby

Ebetrexat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy modyfikować w następujący sposób:

Tab. 27 Modyfikacja dawki - metotreksat.

Klirens kreatyniny (ml/min)	% dawki należnej do podania
>50	100%
20-50	50%
<20	Nie wolno stosować produktu leczniczego Ebetrexat

Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z ciężkimi czynnymi lub przebytymi chorobami wątroby, szczególnie spowodowanymi przez alkohol. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane, jeśli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl (85,5 μmol/l).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki leku ze względu na osłabienie wraz z wiekiem czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu foliowego.

Stosowanie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze)

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego w niektórych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie metotreksatu.

Czas trwania leczenia i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Roztwór do wstrzykiwań Ebetrexat można podawać domięśniowo, dożylnie lub podskórnio (dzieciom i młodzieży tylko podskórnio lub domięśniowo).

U dorosłych dożylnie podanie produktu leczniczego wykonuje się w postaci szybkiego wstrzyknięcia (bolus).

Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć.

Należy stosować wyłącznie roztwory klarowne, bez wytrąconych cząstek.

Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu metotreksatu ze skórą i błoną śluzową! W razie zanieczyszczenia miejsce kontaktu należy natychmiast przemyć dużą ilością wody!

Leczenie produktem Ebetrexat reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ciężkich postaci łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów jest długotrwałe.

Reumatoidalne zapalenie stawów

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po 4-8 tygodniach. Po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Ciężkie postacie łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów

Na ogół odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po 2-6 tygodniach. W zależności od obrazu klinicznego oraz zmian w wynikach badań laboratoryjnych leczenie należy kontynuować lub przerwać.

Uwaga:

Podczas zmiany sposobu podawania metotreksatu z doustnego na parenteralny może być konieczne zmniejszenie jego dawki ze względu na zmienną biodostępność po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki o działaniu immunosupresyjnym; inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX03.

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyiny.

Przeciwwskazania

Ebetrexat jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkich zaburzeń czynności wątroby, jeśli stężenie bilirubiny w surowicy wynosi >5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l),
- nadużywania alkoholu,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl),
- chorób układu krwiotwórczego w wywiadzie, takich jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia lub istotna klinicznie niedokrwistość,
- niedoborów odporności,
- ciężkich, ostrych lub przewlekłych zakażeń, takich jak gruźlica i zakażenie HIV,
- zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzonej czynnej choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy,
- ciąży i karmienia piersią,
- jednoczesnych szczepień żywymi szczepionkami.

Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Doświadczenie po wprowadzeniu metotreksatu do obrotu wskazuje, że przypadki przedawkowania występują zazwyczaj po podaniu doustnym, ale również po podaniu dożylnym lub domięśniowym. W raportach dotyczących przedawkowania metotreksatu stosowanego doustnie dawka tygodniowa omyłkowo przyjmowana była codziennie (w dawce jednorazowej lub podzielonej na kilka dawek). Objawy po przedawkowaniu doustnym dotyczą głównie układu krwiotwórczego oraz przewodu pokarmowego.

Do objawów przedawkowania należą leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, uogólnione zapalenie

błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów objawy przedawkowania nie wystąpiły.

Istnieją doniesienia o zgonach w wyniku przedawkowania. W tych przypadkach opisywano posocznicę, wstrząs septyczny, niewydolność nerek i niedokrwistość aplastyczną.

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest specyficzną odtrutką neutralizującą niepożądane działania toksyczne metotreksatu.

Jeśli po zastosowaniu małej dawki metotreksatu zmniejszy się liczba leukocytów, można niezwłocznie podać dożylnie lub domięśniowo folinian wapnia w dawce 6-12 mg i powtarzać ten zabieg kilkakrotnie (co najmniej 4 razy) w odstępach 3 do 6 godzin.

W razie znacznego przedawkowania może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Wykazano, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu. Donoszono o skutecznym usuwaniu metotreksatu stosując ostrą, przerywaną hemodializę z użyciem wysokopręptywowych dializatorów.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów lub łuszczycą zwykłą podawanie kwasu foliowego lub folinowego może zmniejszyć działanie toksyczne metotreksatu (objawy żółdkowojelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Przed zastosowaniem produktów zawierających kwas foliowy zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B12, ponieważ kwas foliowy może maskować objawy niedoboru witaminy B12, zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 50 lat.

Działania niepożądane

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych produktu leczniczego Ebetrexat zależy od dawki i częstości podawania. Ciężkie działania niepożądane mogą występować jednak nawet po podaniu małych dawek metotreksatu, dlatego podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie stanu pacjenta w krótkich odstępach czasu.

Większość działań niepożądanych jest przemijająca, jeśli zostaną wcześnie rozpoznane. W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie metotreksatu i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Leczenie metotreksatem można wznowić wyłącznie z zachowaniem ostrożności, po dokonaniu wnikliwej oceny konieczności dalszego leczenia oraz ze świadomością możliwego nawrotu działań toksycznych.

Działania niepożądane w poniższej tabeli zostały przedstawione według częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 28 Działania niepożądane - metotreksat.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Półpasiec	Posocznica	Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zapalenie wątroby	Zakażenia oportunistyczne (mogą być śmiertelne w niektórych przypadkach), Zakończona zgonem posocznica, Histoplazmoza i kryptokokoza, nokardioza, rozlane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii, w tym zapalenie płuc, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Pojedyncze przypadki chłoniaka złośliwego ¹			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia krwiotworzenia	Niedokrwistość megaloblastyczna	Ciężkie zahamowanie czynności szpiku, Niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia limfoproliferacyjne	Limfadenopatia, eozynofilia i neutropenia ²
Zaburzenia układu immunologicznego			Ciężkie reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego		Hipogammaglobulinemia	Immunosupresja, gorączka ³ , alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Cukrzyca			
Zaburzenia psychiczne			Depresja	Wahania nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania		

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje	Porażenie połowicze, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, splątanie, napady drgawek, leukoencefalopatia/encefalopatia (po podaniu pozajelitowym)	Porażenie, zaburzenia mowy, w tym dyzartria i afazja	Ból, osłabienie mięśni kończyn, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowodzeniowych, odczyn oponowy (porażenie, wymioty), parestezje lub niedoczulica	
Zaburzenia oka				Ciężkie zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zamglony obraz), ciężka dystopia o nieznanym podłożu	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca				Niedociśnienia tętnicze	Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia	
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie naczyń krwionośnych (jako objaw ciężkiej toksyczności)	Zdarzenia zakrzepowozatorowe ⁴		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami ⁵	Zwłóknienie płuc, wysięk opłucnowy	Zapalenie gardła, zatrzymanie oddechu	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> , przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa	Krwawienie pęcherzykowe
Zaburzenia żołądka i jelit ⁶	Utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła ⁷	Biegunka ⁷	Owrodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki	Zapalenie jelit, smoliste stolce, zapalenie dziąseł	Krwawe wymioty	Niezakaźne zapalenie otrzewnej

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, fosfatazy zasadowe) i stężenia bilirubiny		Rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby ² ; zmniejszenie stężenia albumin w surowicy	Ostre zapalenie wątroby i toksyczne działanie na wątrobę	Ostra martwica wątroby	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, rumień, świąd	Pokrzywka, uczulenie na światło, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, guzki pometotretksatowe, bolesność zmian łuszczycowych, ciężkie reakcje toksyczne, opryszczkopodobne wykwity na skórze, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)	Nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej, trądzik, wybroczyny, krwawe wylewy, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne	Ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazja	Zaburzenia gojenia ran, łuszczenie się skóry (złączające zapalenie skóry)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza	Złamania z przeciążenia		Martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może być z krwimoczem), bolesne oddawanie moczu	Azotemia	Białkomocz	
<u>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</u>			Wady wrodzone u płodu	Poronienie	Śmierć płodu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, które ustępują po zakończeniu leczenia	Zaburzenia oogenezy, spermatogenezy, zanik popędu płciowego, impotencja, upławy, niepłodność	

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Po podaniu domięśniowym mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenia tkanki (powstanie jałowego ropnia, zanik tkanki tłuszczowej) w miejscu podania		Gorączka ⁹	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

¹W wielu przypadkach ustępował po przerwaniu stosowania metotreksatu.

²Pierwszymi objawami tych zagrażających życiu powikłań mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i krwotok skóry. Jeśli liczba krwinek znacząco się zmniejszy, stosowanie metotreksatu należy niezwłocznie przerwać.

³Wymaga ustalenia, czy o podłożu bakteryjnym, czy spowodowana posocznicą grzybiczą!

⁴W tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica naczyń siatkówki, zatorowość płucna.

⁵Niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem.

⁶Jeśli wystąpi biegunka lub owrzodzenie w obrębie jamy ustnej i gardła, konieczne może być przerwanie leczenia ze względu na ryzyko perforacji przewodu pokarmowego lub krwotocznego zapalenia jelit.

⁷Zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu.

⁸Występuje często mimo regularnego monitorowania i prawidłowych aktywności enzymów wątrobowych.

⁹Podskórne podanie metotreksatu jest dobrze tolerowane. Obserwowano dotąd tylko lekkie reakcje skórne, których liczba zmniejszała się podczas trwania leczenia

Kompetencje personelu

Obchodzenie się z produktem i jego utylizacja muszą być zgodne z zasadami postępowania z lekami cytotoksycznymi oraz z obowiązującymi przepisami. Kobiety z personelu medycznego będące w ciąży nie powinny mieć kontaktu i (lub) podawać produktu Ebetrexat.

Tylko do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla leków cytotoksycznych.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Mykofenolan mofetylu

Zarejestrowane wskazania

Mykofenolan mofetylu jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.

Dawkowanie i sposób podania

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli:

Doustne podawanie mykofenolanu mofetylu powinno być rozpoczęte w ciągu 72 godzin po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawana doustnie dwa razy na dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 2 g). Kapsułki mykofenolanu mofetylu mogą być przepisane tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,25 m². Pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m² można przepisać mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjentom, którzy mają powierzchnię ciała powyżej 1,5 m² można przepisać mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Z uwagi na to, że w tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością, konieczne może się okazać czasowe zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego. Należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci <2 lata:

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia

zalecanego dawkowania, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli:

Doustne podawanie mykofenolanu mofetylu powinno być rozpoczęte w ciągu 5 dni po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież:

Nie ma danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli:

Mykofenolan mofetylu należy podawać dożylnie w ciągu pierwszych 4 dni po przeszczepieniu wątroby, natomiast doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież:

Nie ma danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby jest również odpowiednia dla pacjentów w wieku podeszłym.

Niewydolność nerek:

U pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g stosowanej dwa razy na dobę. Pacjentów tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których występuje opóźnienie w podjęciu czynności przez przeszczepiony narząd, nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Ciężka niewydolność wątroby:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których występuje ciężkie uszkodzenie miąższu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu:

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA, dlatego nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania lub zaprzestanie stosowania mykofenolanu mofetylu.

Nie ma podstaw do zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu po wystąpieniu odrzucenia przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego epizodu odrzucania lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: LO4AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy *de novo* puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki.

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Mycofit nie powinien być podawany pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu Mycofit. Nie należy podawać produktu Mycofit kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności. Leczenia produktem Mycofit u kobiety w wieku rozrodczym nie można rozpocząć bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży. Produktu Mycofit nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Produkt Mycofit nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią.

Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu preparatu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie raportowano działań niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie działań niepożądanych, działania te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może prowadzić do nadmiernego hamowania czynności układu immunologicznego oraz zwiększenia wrażliwości na zakażenia i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego.

W przypadku wystąpienia neutropenii, należy przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę mykofenolanu mofetylu.

Nie należy się spodziewać możliwości usunięcia klinicznego znacznych ilości MPA i MPAG za pomocą hemodializy. Leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, mogą usunąć MPA przez zmniejszanie krążenia wrotnego wątroby produktu leczniczego.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W pięciu badaniach klinicznych przebadano łącznie 1557 pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w profilaktyce ostrego odrzucania narządu. Z tej puli 991 pacjentów uczestniczyło w trzech badaniach dotyczących przeszczepu nerek, 277 pacjentów w jednym badaniu dotyczącym przeszczepu wątroby, a 289 pacjentów włączono do jednego badania dotyczącego przeszczepu serca. W badaniach dotyczących wątroby i serca oraz w dwóch badaniach dotyczących nerek substancją porównawczą była azatiopryna, natomiast trzecie badanie dotyczące nerek było badaniem kontrolowanym placebo. Pacjenci we wszystkich grupach terapeutycznych otrzymywali także cyklosporynę i kortykosteroidy. Rodzaje działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po wprowadzeniu leku do obrotu są podobne do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby.

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty. Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 1. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki (n=991)	Przeszczepienie wątroby (n=277)	Przeszczepienie serca (n=289)
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			

Działanie niepożądane	Przeszczenie nerki (n=991)	Przeszczenie wątroby (n=277)	Przeszczenie serca (n=289)
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Matopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsenna	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonia	Często	Często	Bardzo często
Parestezje	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki (n=991)	Przeszczepienie wątroby (n=277)	Przeszczepienie serca (n=289)
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przetyku	Często	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrozdzenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki (n=991)	Przeszczepienie wątroby (n=277)	Przeszczepienie serca (n=289)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczka	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Ostabilenie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwimocz	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Uwaga: W badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca i wątroby leczonych było odpowiednio 991 pacjentów (2 g / 3 g mykofenolanu mofetylu na dobę), 289 pacjentów (3 g mykofenolanu mofetylu na dobę) i 277 pacjentów (2 g IV / 3 g mykofenolanu mofetylu doustnie na dobę).

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może

prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego. Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem Herpes simplex. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczynić się do wystąpienia zakażeń i krwotoków. Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu. Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu.

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych.

Nadwrażliwość

Raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnego poronienia u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i nosznych. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn de novo, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież:

W badaniu klinicznym z udziałem 92 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były zasadniczo podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano 1 g mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Jednakże, następujące działania niepożądane obserwowane podczas leczenia były częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość i zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na skutek immunosupresji. Pacjenci w podeszłym wieku, którym podawano mykofenolan mofetylu jako część skojarzonego schematu immunosupresji, mogą być narażeni na podwyższone ryzyko pewnych zakażeń (w tym cytomegalii), ewentualnie krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc, w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Azatiopryna

Zarejestrowane wskazania

Azatiopryna jest stosowana jako antymetabolit o właściwościach immunosupresyjnych w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (zwykle kortykosteroidami) i innymi metodami leczenia wpływającymi na odpowiedź układu odpornościowego. Działanie lecznicze azatiopryny może ujawnić się dopiero po tygodniach lub miesiącach stosowania i może obejmować efekt oszczędzania steroidów, tym samym zmniejszając toksyczność związaną ze stosowaniem dużych dawek i długotrwałym podawaniem kortykosteroidów.

Azatiopryna, w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi oraz metodami leczenia jest wskazana w celu wydłużenia czasu przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba. Zmniejsza również zapotrzebowanie na kortykosteroidy u biorców przeszczepu nerki.

Azatiopryna jest wskazana w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD) (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.

Azatiopryna, w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi i metodami leczenia, była stosowana przynosząc korzyść kliniczną (która może obejmować zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania kortykosteroidów) u części pacjentów z:

- ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów,
- toczniem rumieniowatym układowym,
- zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym,
- autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby,
- pęcherzycą zwykłą,
- guzkowym zapaleniem tętnic,
- autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną,
- przewlekłą oporną samoistną plamicą małopłytkową.

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować produktu doustnie, azatioprynę można podawać tylko dożylnie. Jednak, gdy tylko podanie doustne stanie się możliwe, należy zaprzestać podawania dożylnego.

W celu zapoznania się z doświadczeniem klinicznym w poszczególnych wskazaniach należy skorzystać z odpowiedniej literatury specjalistycznej.

Populacje

Dorośli

Przeszczepienie narządów

W zależności od przyjętego schematu leczenia immunosupresyjnego, w pierwszym dniu leczenia można podać dawkę do 5 mg/kg mc. na dobę.

Dawka podtrzymująca powinna wynosić od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę. Należy ją dostosować w zależności od wymagań klinicznych i tolerancji hematologicznej.

Doświadczenie wskazuje, że ze względu na niebezpieczeństwo odrzucenia przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić stale, nawet jeśli konieczne są tylko małe dawki.

Inne wskazania

Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę. Dawkę należy dostosować w ramach tego zakresu, w zależności od odpowiedzi klinicznej (która może nie być widoczna w ciągu tygodni lub miesięcy) oraz tolerancji hematologicznej.

Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze. Jeśli w ciągu 3 miesięcy stan pacjenta nie poprawi się, należy rozważyć przerwanie stosowania azatiopryny. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc. na dobę do 3 mg/kg mc. na dobę w zależności od wskazania klinicznego oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie u danego pacjenta, w tym tolerancji hematologicznej.

Dzieci i młodzież

Przeszczepienie narządów

Dawkowanie u dzieci jest takie same jak u osób dorosłych.

Inne wskazania

Dawkowanie u dzieci jest takie same jak u osób dorosłych.

Dzieci z nadwagą

Dzieci, u których stwierdzono nadwagę, mogą wymagać podawania dawek z górnej granicy zalecanego zakresu dawek i dlatego zaleca się ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące stosowania azatiopryny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

Wprawdzie dostępne dane nie wykazują, aby u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały częściej niż u innych pacjentów leczonych azatiopryną, ale zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz rozważenie zmniejszenia dawki w razie zaburzenia czynności tych narządów.

Zaburzenie czynności nerek

Ponieważ nie badano farmakokinetyki azatiopryny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów. Ponieważ zaburzenie czynności nerek może powodować zmniejszenie szybkości eliminacji azatiopryny i jej metabolitów, należy rozważyć zmniejszenie początkowych dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych zależnych od dawki.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki azatiopryny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, dlatego nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów. Zaburzenie czynności wątroby może powodować zmniejszenie szybkości eliminacji azatiopryny i jej metabolitów, dlatego należy rozważyć zmniejszenie początkowych dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych zależnych od dawki.

Pacjenci z niedoborem S-metylotransferazy tiopuryny (ang. *thiopurine methyltransferase*, TPMT)

U pacjentów z dziedzicznym brakiem lub małą aktywnością S-metylotransferazy tiopuryny, ryzyko ciężkiego działania toksycznego azatiopryny podawanej w konwencjonalnych dawkach jest większe i zwykle wymaga to znacznego zmniejszenia dawki. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej dla pacjentów z homozygotycznym niedoborem.

Większość pacjentów z heterozygotycznym niedoborem TPMT może tolerować azatioprynę w zalecanych dawkach, ale niektórzy mogą wymagać zmniejszenia dawki. Dostępne są testy do oznaczania genotypu i fenotypu TPMT.

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 występuje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności azatiopryny. U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15. Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem azatiopryny należy rozważyć przeprowadzenie genotypowania w celu identyfikacji wariantów genu NUDT15. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W przypadku jednoczesnego stosowania azatiopryny i inhibitorów oksydazy ksantynowej, takich jak allopuryinol, niezbędne jest podawanie tylko 25% zwykle stosowanej dawki azatiopryny, ponieważ allopuryinol zmniejsza szybkość katabolizmu azatiopryny.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Azatiopryna może być przyjmowana z jedzeniem lub na pusty żołądek, ale pacjenci powinni stosować jedną metodę przyjmowania produktu leczniczego. Niektórzy pacjenci odczuwają nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Przyjmowanie tabletek po posiłkach wydaje się łagodzić nudności występujące po podaniu doustnym. Jednakże, podawanie tabletek azatiopryny po posiłkach może zmniejszać wchłanianie po podaniu doustnym, dlatego należy rozważyć monitorowanie skuteczności terapeutycznej po podaniu azatiopryny w ten sposób

Dawki nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi. Azatiopryna powinna być przyjmowana co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu mleka lub produktów mlecznych.

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotwore i immunomodulujące. Leki immunosupresyjne. Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX01

Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny (6-MP). 6-MP jest nieaktywna, ale działa jako antagonistą puryn i wymaga wychwytu komórkowego i anabolizmu wewnątrzkomórkowego do nukleotydów tioguaniny w celu immunosupresji. Nukleotydy tioguaniny i ich metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylo-mekaptopuryny) hamują de novo syntezę puryn i przemiany wzajemne nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również włączane do kwasów nukleinowych i przyczynia się to do działania immunosupresyjnego leku. Inne potencjalne mechanizmy działania azatiopryny obejmują następujące mechanizmy:

- hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne produktu leczniczego widoczne jest dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Aktywność komponenty metylnitroimidazolowej, pochodnej azatiopryny, ale nie 6-MP, nie została wyraźnie ustalona. Jednak w różnych układach wydaje się, że modyfikuje aktywność azatiopryny w porównaniu z aktywnością 6-MP.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azatioprynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na 6-merkaptopurynę stanowi ostrzeżenie dla lekarza przed prawdopodobną nadwrażliwością na azatioprynę.

Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zakażenia nieznanego pochodzenia, owrzodzenie gardła, wybroczyny i krwawienia są głównymi objawami przedawkowania azatiopryny i wynikają z hamującego działania produktu leczniczego na szpik kostny, które może osiągnąć największe stężenie po 9-14 dniach. Wystąpienie powyższych objawów jest bardziej prawdopodobne po przedawkowaniu przewlekłym niż po przyjęciu pojedynczej, dużej dawki produktu leczniczego. Istnieje doniesienie o przypadku jednorazowego zażycia 7,5 g azatiopryny. Bezpośrednio po przyjęciu produktu leczniczego wystąpiły nudności, wymioty i biegunka, później odnotowano nieznaczną leukopenię i niewielkie zmiany czynności wątroby. W trakcie powrotu do zdrowia nie wystąpiły inne komplikacje.

Leczenie

Ponieważ nie ma swoistej odtrutki, należy ściśle monitorować liczbę krwinek i w razie potrzeby wdrożyć ogólne działania podtrzymujące czynności życiowe, razem z odpowiednią transfuzją krwi.

Aktywne działania (takie jak zastosowanie węgla aktywowanego) mogą nie być skuteczne w przypadku przedawkowania azatiopryny, chyba że zabieg można przeprowadzić w ciągu 60 minut od spożycia.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne z zaleceniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum ds. zatruć, jeśli jest dostępne.

Wartość dializy u pacjentów po przedawkowaniu azatiopryny nie jest znana, chociaż azatioprynę można częściowo usunąć z organizmu za pomocą dializy.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dla tego produktu leczniczego nie ma współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Działania niepożądane mogą różnić się częstością występowania w zależności od wskazania.

Najważniejsze działania niepożądane obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, co objawia się najczęściej jako leukopenia, małopłytkowość lub niedokrwistość; wirusowe, grzybicze i bakteryjne zakażenia; zagrażające życiu uszkodzenie wątroby; nadwrażliwość, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 29 Działania niepożądane - azatiopryna.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po przeszczepach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi
	Niezbyt często	Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne w populacji pozostałych pacjentów
	Bardzo rzadko	Zgłaszano przypadki PML związane z wirusem JC po zastosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwory, w tym zaburzenia limfoproliferacyjne, nowotwory skóry (czerniak i nowotwory nieczerniakowe), mięsaki (Kaposiego i non-Kaposi) oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i> , ostra białaczka szpikowa i mielodysplazja
	Nieznana	Hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia
	Często	Małopłytkowość
	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwokrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Przemijające śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki
	Rzadko	Zapalenie jelita grubego i uchyłków, perforacja jelit u pacjentów po przeszczepach, ciężka biegunka u pacjentów z chorobą zapalną jelit (IBD)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zastój żółci
	Rzadko	Zagrażające życiu uszkodzenie wątroby
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łysienie
	Nieznana	Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweet'a), nadwrażliwość na światło

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u osób dorosłych.

Kompetencje personelu

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Imuran

Bezpieczne postępowanie z produktem leczniczym

Pracownicy służby zdrowia, którzy obchodzą się z niepowlekanymi tabletkami azatiopryny, powinni przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi zgodnie z obowiązującymi lokalnymi zaleceniami i (lub) przepisami.

Kontakt z tabletkami powlekanymi zawierającymi azatioprynę nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem, że zewnętrzna warstwa powlekająca nie została naruszona.

Tabletek powlekanych azatiopryny nie należy dzielić i kontakt z nimi nie wymaga zachowania żadnych specjalnych środków ostrożności pod warunkiem, że zewnętrzna warstwa powlekająca nie została naruszona.

Usuwanie

Tabletki azatiopryny należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania substancji niebezpiecznych.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Cyklosporyna

Zarejestrowane wskazania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięsaszowych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsaszowych.

Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogeniczej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

Wskazania pozatransplantacyjne

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.

Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.

Zespół nerczycowy

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy Equoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Luszczyca

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.

Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy Equoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki. Dobowe dawki produktu leczniczego Equoral należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Equoral był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięsaszowych

Leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w 2 dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową i powinna ona być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi zgodnie z lokalnymi immunosupresyjnymi przepisami, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Jeżeli produkt leczniczy Equoral jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema produktami leczniczymi), mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w 2 dawkach podzielonych).

Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu produktu leczniczego Equoral w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę należy podawać w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Equoral w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (i najlepiej przez 6 miesięcy), następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji.

Jeżeli produkt leczniczy Equoral jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Equoral lub dożylne podanie produktu leczniczego Equoral może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jednak zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W takich przypadkach należy podać początkowo doustną dawkę uderzeniową wynoszącą 10 do 12,5 mg/kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą w wysokości, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Equoral.

Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Equoral w którymkolwiek z podanych wskazań pozatransplantacyjnych, należy przestrzegać następujących zasad ogólnych:

Przed rozpoczęciem leczenia należy w sposób wiarygodny określić czynność nerek, w co najmniej dwóch pomiarach. U dorosłych do oszacowania czynności nerek można wykorzystać szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. estimated glomerular filtration rate) obliczany za pomocą wzoru MDRD, a u dzieci i młodzieży do obliczania eGFR należy użyć odpowiedniego wzoru. Produkt leczniczy Equoral może zaburzać czynność nerek, dlatego konieczna jest częsta kontrola ich czynności. Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Equoral o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Equoral. Zalecenia te obowiązują nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeśli zmniejszenie dawki nie spowoduje poprawy wartości eGFR w ciągu jednego miesiąca, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać.

Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

Oznaczenie stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia, a w trakcie terapii zaleca się ściśle monitorowanie tych wartości. Oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania.

We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Equoral jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku w postaci zaburzeń czynności nerek).

Prawidłową drogą podania jest podanie doustne. W przypadku stosowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy zachować staranność w podaniu odpowiedniej dawki dożyłnej będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.

Całkowita dawka dobową nie może nigdy nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym.

W leczeniu podtrzymującym należy indywidualnie określić najmniejszą skuteczną, dobrze tolerowaną dawkę leku.

U pacjentów, u których po upływie określonego czasu nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie lub podawanie dawki skutecznej będzie niezgodne z ustalonymi wskazówkami dotyczącymi bezpieczeństwa, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać.

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Do wywołania remisji zalecana jest dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w 2 dawkach podzielonych aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć na ograniczony czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej można dodatkowo podawać kortykosteroidy układowe w dawkach dobowych 0,2 do 0,6 mg/kg mc. prednizonu lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli leczenie samym produktem leczniczym Equoral nie jest wystarczające. Po 3 miesiącach dawkę kortykosteroidów można stopniowo zmniejszyć do wielkości odpowiadającej najmniejszej skutecznej dawce. W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Przed podaniem leków immunosupresyjnych należy wykluczyć zakaźne przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka.

Zespół nerczycowy

Aby wywołać remisję, zalecaną dawkę dobową należy podawać w 2 podzielonych dawkach doustnych.

Jeśli czynność nerek (z wyjątkiem białkomoczu) jest prawidłowa, zaleca się następujące dawki dobowe:

- dorośli: 5 mg/kg mc.,
- dzieci: 6 mg/kg mc.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę. Jeżeli działanie produktu leczniczego Equoral stosowanego w monoterapii nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na steroidy.

Czas do uzyskania poprawy waha się od 3 do 6 miesięcy w zależności od rodzaju glomerulopatii. Jeżeli po tym czasie nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wielkość białkomoczu) i bezpieczeństwa stosowania, ale nie powinny one być większe niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli efekt jest niewystarczający, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie powyżej 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być potrzebne stosowanie produktu leczniczego Equoral przez okres do 12 tygodni.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie uzyskując najmniejszą dawkę skuteczną, zgodnie z tolerancją.

Produkt leczniczy Equoral można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Produkt leczniczy Equoral można również podawać w połączeniu z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu leczniczego Equoral wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc. na dobę podawana w 2 dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji leku.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Equoral powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna nie jest uważana za bezpieczną.

Początkowa dawka 5 mg/kg mc. na dobę jest uzasadniona u pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować produkt w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy ustalić indywidualnie, aby uzyskać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Leczenie produktem leczniczym Equoral powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. Z powodu

różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawanych doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę nie pozwala osiągnąć zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją szybko zwiększyć do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiej i odpowiedniej kontroli choroby jest bardziej prawdopodobne po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Equoral.

Chociaż 8 tygodniowy cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania.

Zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral

Dostępne dane wskazują, że po zmianie z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral w stosunku 1:1, najmniejsze stężenia cyklosporyny we krwi pełnej są porównywalne. Jednak u wielu pacjentów mogą wystąpić większe stężenia maksymalne (C_{max}) oraz zwiększone narażenie na substancję czynną (AUC). U niewielkiego odsetka pacjentów zmiany te są bardziej nasilone i mogą mieć znaczenie kliniczne. Ponadto, wchłanianie cyklosporyny z produktu leczniczego Equoral charakteryzuje się mniejszą zmiennością, a związek pomiędzy minimalnymi stężeniami cyklosporyny i narażeniem (AUC) jest silniejszy niż w przypadku oryginalnego produktu leczniczego cyklosporyny.

Ponieważ zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral może spowodować zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę, należy przestrzegać następujących zasad:

U pacjentów po transplantacji leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano wcześniej podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej powinny być monitorowane początkowo w ciągu 4 do 7 dni po zmianie na leczenie produktem leczniczym Equoral. Ponadto, w ciągu pierwszych 2 miesięcy po zmianie leczenia należy monitorować kliniczne parametry bezpieczeństwa, takie jak czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli minimalne stężenia cyklosporyny wykrócą poza zakres wartości terapeutycznych i (lub) nastąpi pogorszenie klinicznych parametrów bezpieczeństwa, należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych, leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Po 2, 4 i 8 tygodniach od zmiany leczenia należy skontrolować czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli ciśnienie krwi znacznie przekroczy wartości sprzed zmiany leczenia lub, jeśli podczas co najmniej dwóch pomiarów eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości oznaczanych przed leczeniem oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny, dawkę leku należy zmniejszyć. W przypadku niespodziewanych objawów toksyczności lub nieskuteczności cyklosporyny, należy również kontrolować minimalne stężenia we krwi.

Zmiana leczenia między doustnymi postaciami cyklosporyny

Zmiana leczenia z jednego doustnego produktu cyklosporyny na inny powinna odbywać się z zachowaniem ostrożności i pod nadzorem lekarza, w tym z monitorowaniem stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wszystkie wskazania

Cyklosporyna jest w stopniu minimalnym wydalana przez nerki, a zaburzenia czynności nerek nie mają dużego wpływu na jej farmakokinetykę. Jednak ze względu na możliwe działania nefrotoksyczne, zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek.

Wskazania pozatransplantacyjne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie powinni otrzymywać cyklosporyny, z wyjątkiem pacjentów leczonych z powodu zespołu nerczycowego. U pacjentów z zespołem nerczycowym i zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Cyklosporyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2 do 3-krotne zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę. Może zająć konieczność zmniejszenia dawki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanych wartościach docelowych i zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny we krwi aż do ich stabilizacji.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane.

Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Equoral u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $\geq 50\%$ powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze

występowanie gorszej czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób współistniejących lub konieczności przyjmowania innych leków oraz zwiększoną podatność na zakażenia.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki Equoral należy połykać w całości.

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny Kod ATC: L04AD01

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. Hepatitis C Virus) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

Dzieci i młodzież: Wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Leczenie skojarzone z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca).

Leczenie skojarzone z lekami będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z lekami zawierającymi np. bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren, których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń.

Przedawkowanie

Wartość LD50 dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2 329 mg/kg u myszy, 1 480 mg/kg u szczurów i >1 000 mg/kg u królików. Wartość LD 50 dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów oraz 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie związane z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny wynoszące do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane ze stosunkowo niewielkimi skutkami klinicznymi, takimi jak wymioty, senność, bóle głowy, tachykardia oraz, u kilkorga pacjentów z umiarkowanie ciężkim, odwracalnym zaburzeniem czynności nerek. Ciężkie objawy zatrucia odnotowano po przypadkowym pozajelitowym przedawkowaniu cyklosporyny u wcześniaków.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego korzystne może być wywołanie wymiotów i płukanie żołądka. Cyklosporyna nie jest w dużym stopniu usuwana z ustroju podczas dializy, nie daje się jej też usunąć przez podanie węgla aktywowanego

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty.

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Pacjenci poddani leczeniu immunosupresyjnemu, w tym leczeniu cyklosporyną i innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków lub chorób limfoproliferacyjnych jak również innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania terapii. Niektóre nowotwory mogą zakończyć się zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożądanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 30 Działania niepożądane - cyklosporyna.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia
	Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
	Rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatywna niedokrwistość hemolityczna
	Częstość nieznana*	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperlipidemia
	Często	Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
	Często	Drgawki, parestezje
	Niezbyt często	Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, śpiączka, niedowład i ataksja mózdkowa
	Rzadko	Polineuropatia ruchowa
	Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza
	Częstość nieznana*	Migrena
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
	Często	Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
	Rzadko	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowa czynność wątroby
	Częstość nieznana*	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Hirsutyzm
	Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
	Niezbyt często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Wysypki alergiczne
	Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Upośledzenie słuchu [^]

[^]W fazie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z dużym stężeniem cyklosporyny zgłaszano występowanie osłabienia słuchu.

*Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, gdy częstość występowania działania niepożądanego jest nieznana z powodu braku możliwości określenia populacji wszystkich pacjentów stosujących lek

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony.

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

Pacjenci otrzymujący schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę podlegają zwiększonemu ryzyku ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją doniesienia z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Equoral. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Zgłoszenia dotyczące przewlekłych zmian morfologicznych obejmowały zwyrodnienie szkliste tętniczek, zanik kanalików i zwłóknienie śródmiąższowe.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia, stosujące standardowe dawkowanie cyklosporyny, a profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu u osób dorosłych.

Kompetencje personelu

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Equoral

Nadzór medyczny

Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę laboratoryjnych parametrów, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci po transplantacji powinni być w okresie leczenia cyklosporyną

prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.

Usuwanie

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Chlorochina

Zarejestrowane wskazania

- Zimnica. Zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malarii) wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum*.
- Pelzakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pelzakom, działającymi w świetle jelita. Chlorochinę stosuje się jako lek drugiego rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny.
- Różne postacie tocznia rumieniowatego, postać układowa (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (ang. *discoid lupus erythematosus*, DLE).
- Reumatoidalne zapalenie stawów.

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zimnica

Zapobiegawczo

Doustnie jeden tydzień przed wyjazdem do strefy endemicznej, w okresie przebywania w strefie endemicznej oraz przez 4 tygodnie po powrocie - 1 raz w tygodniu 500 mg tego samego dnia tygodnia.

Lecznico (napad zimnicy)

Zakażenie *Plasmodium vivax* i *Plasmodium ovale*

1. dzień: pierwsza dawka 1 000 mg, po 6 godzinach 500 mg,
2. dzień: 500 mg,
3. dzień: 500 mg.

Zakażenie *Plasmodium falciparum* i *Plasmodium malariae*

1. dzień: pierwsza dawka 1 000 mg, po 6-8 godzinach 500 mg,
2. dzień: 500 mg,
3. dzień: 500 mg.

Pełzakowica i ropień wątroby

Przez 2 dni 1 000 mg na dobę (2 razy po 500 mg), następnie 500 mg na dobę (2 razy po 250 mg) przez 2 do 3 tygodni. W razie konieczności dawkę można zmniejszyć lub zwiększyć, a leczenie powtórzyć.

Toczeń rumieniowaty

Początkowo stosuje się 250 mg 2 razy na dobę, przez 1 do 2 tygodni, a następnie dawkę podtrzymującą, zwykle 250 mg na dobę.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zwykle stosowaną dawką jest 250 mg na dobę. Aby nastąpiła poprawa, lek należy stosować przez kilka tygodni. Aby osiągnąć maksymalne działanie, konieczne jest kilkumiesięczne leczenie. Jeżeli po 6 miesiącach stosowania nie ma poprawy (tj. zmniejszenia obrzęków stawów, poprawy ruchomości), lek należy odstawić. Po odstawieniu leku może nastąpić nawrót choroby. Wskazane jest wówczas wznowienie leczenia chlorochiną, jeżeli nie ma przeciwwskazań okulistycznych.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

W niewydolności nerek zmienia się dawkowanie chlorochiny. W zinnicy u pacjentów z klirensiem kreatyniny >50 ml/min oraz 10-50 ml/min dawkowanie nie zmienia się. Gdy klirens kreatyniny wynosi >10 ml/min, dawkę zmniejsza się o 50%, tj.:

1. dzień: pierwsza dawka 500 mg, po 6 godzinach 250 mg,
2. dzień: 250 mg,
3. dzień: 250 mg.

Nie należy stosować chlorochiny w zapobieganiu zinnicy u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek.

Lek kumuluje się w wątrobie. Dlatego należy go ostrożnie podawać pacjentom z chorobami wątroby, osobom z chorobą alkoholową.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane specjalne dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, ale może być celowe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta w celu ustalenia optymalnej dawki leczniczej.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy przeznaczony jest dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 14 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy należy przyjmować po posiłkach. Tabletek nie należy dzielić.

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny; kod ATC: P01BA01.

Chlorochina należy do grupy 4-aminochinolonów. Jest stosowana w zimnicy wywołanej przez 4 gatunki *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* oraz przez wrażliwe szczepy *P. falciparum*.

Chlorochina jest słabą zasadą, działa poprzez podwyższanie pH w organizmach pierwotniaków wywołujących zimnicę. Chlorochina indukuje szybką aglutynację hemoglobiny (pochodzącej z zaatakowanych erytrocytów człowieka) w wodniczkach pokarmowych pierwotniaka. Strawienie hemoglobiny żywiciela (człowieka) wewnątrz wodniczek pokarmowych *Plasmodium* uwalnia hem (ferroprotoporfirynę IX), który ma właściwości lityczne w stosunku do błon komórkowych pierwotniaka. Hem może być inaktywowany przez enzym – polimerazę *Plasmodium* do nietoksycznego barwnika hemazoliny. Chlorochina hamuje aktywność tej polimerazy i w związku z tym w obecności chlorochiny zwiększa się stężenie hemu toksycznego dla *Plasmodium*.

Wrażliwość *Plasmodium* na chlorochinę zależy od zdolności pierwotniaków do kumulowania leku w wodniczkach pokarmowych. Szczepy, które w dużym stopniu kumulują chlorochinę w wodniczkach są wrażliwe, natomiast pierwotniaki, u których stężenie leku w wodniczkach jest niewielkie, są odporne na działanie leku. Leki z grupy antagonistów wapnia, poprzez zmniejszenie wypływu chlorochiny z komórek pierwotniaka, mogą zwiększać skuteczność leku. Lek działa bezpośrednio toksycznie na pierwotniaki z rodzaju *Entamoeba histolytica*, wykorzystuje się również fakt, że chlorochina kumuluje się w wątrobie w dużych ilościach.

Większość autorów obserwowała korzystne działanie lecznicze chlorochiny u 60-70% pacjentów leczonych z powodu gościca przewlekłego postępującego oraz u niektórych leczonych z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.

Chlorochina łączy się z porfirynami i ułatwia ich wydalanie z moczem. Chlorochina ma również powinowactwo do melaniny i innych barwników, co może być przyczyną retinopatii występującej podczas długotrwałego podawania leku.

Chlorochina powoduje zmniejszenie filtracji i retencji Na^+ i Cl^- oraz zwiększenie stężenia aldosteronu.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na fosforan chlorochiny, pochodne 4-aminochinoliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zmiany w siatkówce oka lub w polu widzenia spowodowane pochodnymi 4-aminochinoliny.
- Jednoczesne stosowanie z amiodaronem.

Przedawkowanie

Przedawkowanie chlorochiny jest bardzo niebezpieczne i trudno poddaje się leczeniu, szczególnie u dzieci. Objawy przedawkowania: nudności, wymioty, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, narastające szумы uszne, niewyraźne i nieostre widzenie, osłabienie, hemoglobinuria, skąpomocz, zaburzenia rytmu serca, nagłe zahamowanie czynności serca, drgawki, zatrzymanie oddechu, śpiączka, ostre objawy uczuleniowe, które charakteryzują się obrzękami, rumieniem, tworzeniem się pęcherzyków i pęcherzy oraz obrzękiem krtani, gorączką, dusznością. Przedawkowanie chlorochiny prowadzące do powstania niewydolności krążenia, niewydolności oddechowej oraz ciężkich zaburzeń rytmu serca może spowodować zgon. Po ciężkim zatruciu mogą wystąpić: poszerzenie zespołu QRS, bradyarytmie, rytm węzłowy, wydłużenie odstępu QT, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia komorowa, torsade de pointes, migotanie komór.

Leczenie jest objawowe.

Po przedawkowaniu należy bezzwłocznie i całkowicie opróżnić żołądek poprzez sprowokowanie wymiotów lub płukanie żołądka. Aktywny węgiel wprowadzony do żołądka za pomocą zgłębnika żołądkowego (po płukaniu żołądka i w ciągu 30 minut od podania chlorochiny) zmniejsza wchłanianie tego leku.

W przypadku tachykardii nadkomorowej i w migotaniu przedsionków należy podać dożylnie wodorowęglan sodu w dawce 1-2 mmol/kg mc. i wykonać kardiowersję.

W przypadku ciężkich zatruc stosuje się infuzje dożylnie:

- adrenalina: początkowo 0,25 µg/kg mc./min., następnie zwiększając o 0,25 µg/kg mc./min do momentu przywrócenia właściwego skurczowego ciśnienia krwi (więcej niż 100 mm Hg);
- diazepam: infuzja 2 mg/kg mc. przez 30 min jako dawka początkowa, następnie 1-2 mg/kg mc./dobę przez 2-4 doby; diazepam może zmniejszyć działanie kardiotoksyczne chlorochiny.

Zakwaszenie moczu, hemodializa, dializa otrzewnowa i transfuzja wymienna są nieskuteczne w zatruciu chlorochiną.

Chlorochina jest wydalana bardzo wolno. Dlatego po przedawkowaniu należy obserwować pacjenta przez wiele dni.

Działania niepożądane

Działania niepożądane chlorochiny opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący

sposób: Bardzo częste ($\geq 1/10$) Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) Bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 31 Działania niepożądane - chlorochina.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, hemoliza u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6 fosforanowej
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło, reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym pokrzywka lub swędząca wysypka, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często: bezsenność Często: depresja Rzadko: zaburzenia psychiczne, takie jak lęk, pobudzenie, splątanie, omamy, majaczenie Częstość nieznana: zachowania samobójcze, psychoza, agresja, urojenia, paranoja, mania, utrata uwagi, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana: drgawki, napady padaczkowe, lęk, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze,
Zaburzenia oka	Częstość nieznana: dotyczące ciała rzęskowego (zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie - objawy zależne od dawki, przemijają po zakończeniu leczenia), dotyczące rogówki [obrzęk, punkcikowate lub liniowe zmętnienia, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, złogi w rogówce, nieostre widzenie, halo (poświata) wokół źródeł światła, fotofobia], dotyczące siatkówki (obrzęk, atrofia, zaburzenia pigmentacji plamki żółtej i pozostałych części siatkówki, zmiany w tętniczkach, retinopatia), zaburzenia pola widzenia, częściowa lub całkowita utrata wzroku, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana: głuchota (typu nerwowego), niedosłuch u pacjentów z uprzednio istniejącymi uszkodzeniami narządu słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca	Rzadko: kardiomiopatia Częstość nieznana: blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana: spadki ciśnienia
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana: zaburzenia żołądka i jelit, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia w testach czynnościowych wątroby
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana: hipoglikemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana: siwienie, łysienie, świąd, pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, błon śluzowych, paznokci, skórne reakcje alergiczne, zmiany typu liszaja płaskiego, rzut tłuszczycy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana: neuromiopatia, miopatia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana: zmiany w elektrokardiogramie pod postacią poszerzenia zespołu QRS i zmian zatamka T

Kompetencje personelu

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Arechin

Usuwanie

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Spis tabel

Tab. 1 Kryteria klasyfikacyjne eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) wg ACR/EULAR (2022) [Grayson 2022].....	9
Tab. 2 Roczna zapadalność na EGPA w Europie (na milion mieszkańców)* [Watts 2005]. ...	13
Tab. 3 Częstość występowania EGPA w Europie (na milion mieszkańców)* [Watts 2005]....	14
Tab. 4 Epidemiologia EGPA w populacji polskiej.	14
Tab. 5 Protokoły leczenia ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń - indukcja remisji [EULAR 2022].	15
Tab. 6 Protokoły leczenia ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń - podtrzymanie remisji [EULAR 2022].	15
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	17
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	21
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	22
Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych.	25
Tab. 11. Sposób i poziom finansowania mepolizumabu.....	27
Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	28
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii Nucala.....	30
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla mepolizumabu w analizowanym wskazaniu.....	38
Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów - EGPA.....	41
Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – prednizon.....	43
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – metotreksat.....	44
Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – mykofenolan mofetylu.	45
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – azatiopryna.	46
Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – cyklosporyna.....	47
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – chlorochina.....	48
Tab. 22. Wagi punktów końcowych wg GRADE - EGPA.	51
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	53
Tab. 24 Formularz BVAS v.3 [Unn].	61
Tab. 25 Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce - EGPA.	63
Tab. 26 Działania niepożądane - prednizon.	77
Tab. 27 Modyfikacja dawki - metotreksat.....	79
Tab. 28 Działania niepożądane - metotreksat.	84
Tab. 29 Działania niepożądane - azatiopryna.....	102
Tab. 30 Działania niepożądane - cyklosporyna.	112

Tab. 31 Działania niepożądane - chlorochina. 118

Bibliografia

- ACR 2021** Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- ChPL leków uwzględnionych w analizie** ChPL pochodzące ze strony Rejestru produktów leczniczych, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- EULAR 2022** Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 16:ard-2022-223764
- G-BA 2022** Dostęp internetowy 16.08.2023 r.: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5435/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-748_EN.pdf
- Grayson 2022** Grayson P.C. i wsp.: 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2022; 81: 309-314
- HAS 2022** Dostęp online (16.08.2023 r.): https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/nucala_200422_summary_ct19631.pdf
- IQWiG 2022** Dostęp online (16.08.2023 r.): https://www.iqwig.de/download/a22-45_mepolizumab_addendum-to-commission-a21-152_v1-0.pdf
- Kanecki 2018** Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Tarka P, Bogdan M, Tyszko P. Epidemiology of Granulomatosis with Polyangiitis in Poland, 2011-2015. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1116:131-138. doi: 10.1007/5584_2018_239. PMID: 29971682.
- Klion 2022** Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022 Dec 9;2022(1):47-54
- Mukhtyar 2008** Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1827-32
- NHSScotland 2022** Dostęp online (16.08.2023 r.): <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6855/mepolizumab-nucala-hs-non-sub-final-april-2022-for-website.pdf>
- NICE 2022** Dostęp online (16.08.2023 r.): <https://www.nice.org.uk/guidance/ta845>
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

Orphanet	Dostęp online (02.06.2023 r.): https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Eozynofilowa_ziarniniakowatosc_z_zapaleniem_naczyn_PL_pl_PRO_ORPHA183.pdf
POLVAS	Dostęp online (05.06.2023): https://2katwew.cm-uj.krakow.pl/polvas/
PTOK 2020	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory mieloidalne i limfoidalne przebiegające z eozynofilią. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2020
Rheuma	Dostęp online (14.06.2023 r.): https://rheuma.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/ohne_AZ/m_cc13/rheuma/Templates/BVAS_v3.0.pdf
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Szczeklik 2013	Wojciech Szczeklik, Tomasz Miszański-Jamka; Cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangitis (Churg Strauss) (RCD code: I-3A.7a); <i>Journal of Rare Cardiovascular Diseases</i> 2013; 1 (3): 91-95
Szczeklik 2022	Dostęp online (02.06.2023): https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.4 .
Unn	Dostęp online (14.06.2023 r.): https://unn.no/Documents/Kvalitetsregistre/Norsk%20Vaskulittregister%20og%20bio%20bank/BVASv3_scoring.pdf
Ustawa o minimalnym wynagrodzeniu za pracę 2022r.	Rozporządzenie Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Watts 2005	Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? <i>Best Pract Res Clin Rheumatol.</i> 2005 Apr;19(2):191-207
Watts 2015	Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2015 Apr;30 Suppl 1:i14-22.
WHO 2022	Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. <i>Am J Hematol.</i> 2022 Jan 1;97(1):129-148
Wiatr 2013	Wiatr E, Gawryluk D. Pierwotne systemowe zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANC) - rekomendacje diagnostyczne i lecznicze. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2013; 81: 479-491
Wiatr 2015	Wiatr E., Fijołek J., Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (dawniej zespół Churga - Strauss) - astma z eozynofilią pod specjalnym nadzorem. <i>Alergia;</i> 2015; 1:12-15
Wójcik 2019	K. Wójcik K. Wawrzycka-Adamczyk A. Wtudarczyk J. Sznajd Z. Zdrojewski A. Masiak Z. Czuszyńska M. Majdan R. Jeleniewicz M. Klinger, K. Jakuszko, O. Rowaiye, M. Brzosko M. Milchert A. Dębska-Ślizień H. Storoniak, W. Tłustochowicz J. Kur-Zalewska M. Wiśłowska M. Madej A. Hawrot-Kawecka P. Głuszko E. Kucharz, J. Musiał; Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides—

retrospective analysis of POLVAS registry; *Clinical Rheumatology* (2019) 38:2553-2563